



Università degli Studi di Firenze

DOTTORATO DI RICERCA IN

NEUROSCIENZE

CICLO XXIV

COORDINATORE Prof. Luca Massacesi

**L'uso naturalistico
della Stimolazione Magnetica Transcranica nei
disturbi dell'umore farmaco-resistenti**

Settore Scientifico Disciplinare MED/25 (06/D5)

Dottorando

Dott. Cecchelli Chiara

Tutore

Prof. Stefano Pallanti

(firma)

(firma)

Anni 2009/2011

Indice generale

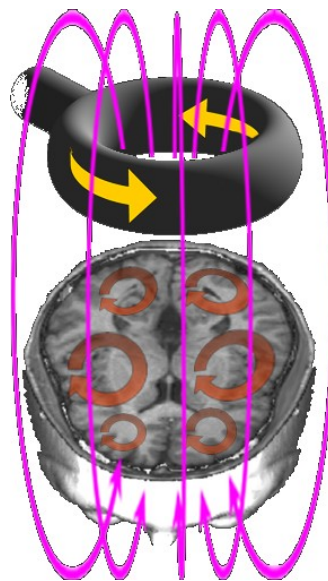
Introduzione.....	3
La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS).....	3
Generalità sul funzionamento.....	3
TMS a impulso singolo.....	5
Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva.....	9
Effetti biologici della rTMS.....	11
Effetti sulle monoamine.....	11
Effetti sul Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).....	15
La rTMS nel trattamento della depressione.....	17
La Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva nel trattamento dei disturbi dell'umore: l'esperienza nel corso del dottorato.....	19
I disturbi dell'umore.....	19
La ricerca di un protocollo tollerabile ed efficace.....	20
La rTMS nell'età avanzata.....	22
La rTMS nel disturbo bipolare: il trattamento degli stati misti.....	24
Switch ipomaniacale/maniacale.....	27
Definizione.....	27
Antidepressivi e switch.....	29
Terapia Elettro-Convulsivante e switch.....	31
Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva e switch.....	32
Scopi dello studio.....	37
Materiali e Metodi.....	38
Trattamento rTMS.....	38
Assessment.....	40
Colloquio psichiatrico.....	40
Valutazioni psicometriche.....	43
Analisi statistica	45
Il campione.....	46
Quattro casi di switch maniacale.....	49
Caso n. 1.....	49
Caso n. 2.....	55
Caso n. 3.....	61
Caso n. 4.....	66
Risultati.....	71
Discussione.....	83
Conclusioni.....	92
References.....	93

INTRODUZIONE

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

Generalità sul funzionamento

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di neuromodulazione e neurostimolazione basata sul principio dell'induzione elettromagnetica di un campo elettrico a livello cerebrale. Si effettua con un'apparecchiatura costituita da accumulatori di tensione che scaricano in una serpentina di rame formata da una o più spire (coil), generando in esse un'elevatissima quantità di corrente (5000-6000 Ampère). Le spire, attraversate dalla corrente elettrica, producono un campo magnetico di breve durata (150-800 μ s). Applicando il coil a livello dello scalpo, il campo elettromagnetico generato induce un flusso di corrente capace di oltrepassare lo scalpo e il cranio modificando l'attività dei neuroni corticali [1].



Introduzione

Il campo magnetico decade con il quadrato della distanza dal coil, per cui possono essere stimulate solo le aree più esterne a livello cerebrale: orientativamente fino a 2 cm dal coil. Il passaggio del campo magnetico attraverso lo scalpo è pressoché indolore. Il campo magnetico è massimale ai bordi del coil e tende a decrescere verso il centro. Questa considerazione ha portato alla concezione del coil a forma di otto che permette una stimolazione focale delle aree corticali.

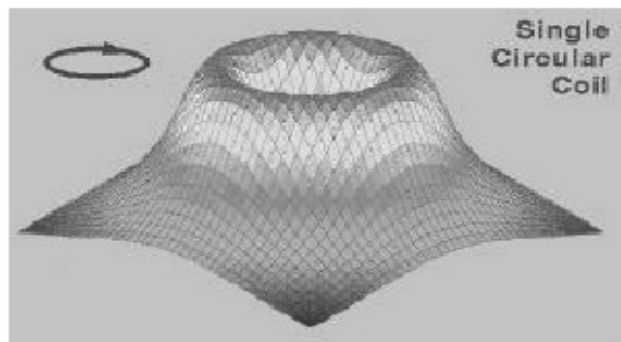


Fig. 1: Forma del campo magnetico con coil circolare

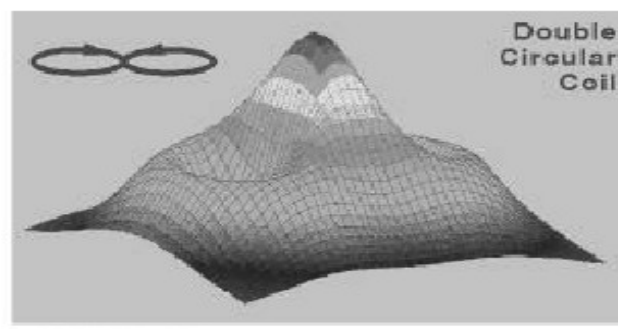


Fig. 2: Forma del campo magnetico con coil a forma di otto

Gli effetti della stimolazione magnetica transcranica variano a seconda dell'area target e dei parametri di stimolazione utilizzati, ovvero intensità e frequenza.

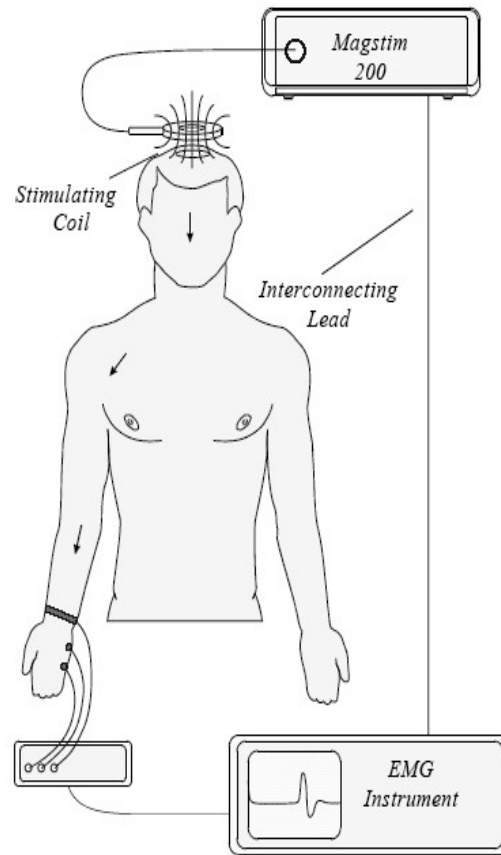
TMS a impulso singolo

L'attivazione dei circuiti neuronali produce risposte osservabili.

Un singolo impulso TMS, quando applicato sopra la corteccia occipitale, genera la visione di fosfeni e può interrompere la visione di stimoli visivi presentati entro un breve lasso di tempo[2] [3]. Se applicato sull'area motoria primaria lo stimolo attiva le vie cortico-spinali elicitando la contrazione del muscolo target [4].

L'applicazione originaria della TMS riguarda proprio lo studio delle vie motorie corticospinali. In questo caso gli effetti della stimolazione della corteccia motoria primaria possono essere facilmente quantificati mediante registrazioni elettromiografiche (EMG).

Introduzione



Con un impulso singolo somministrato a livello della corteccia motoria primaria si può produrre la contrazione di muscoli diversi in accordo con la conformazione dell'omuncolo motorio (Fig. 3).

Introduzione

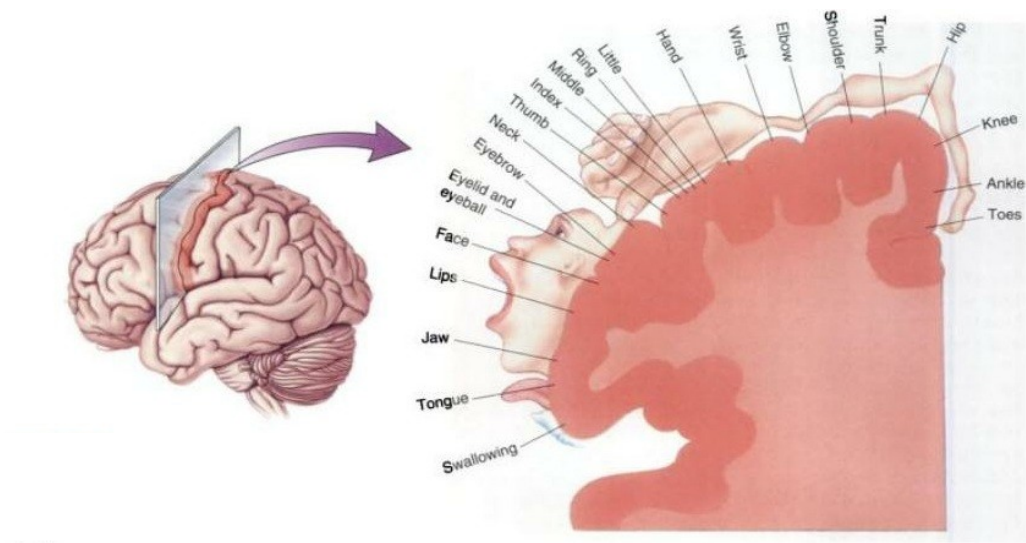
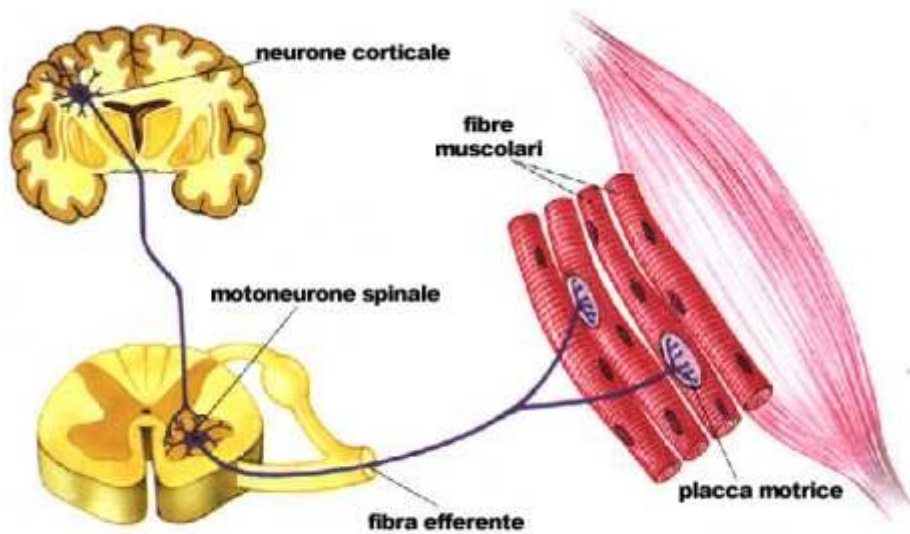


Fig. 3: Corteccia motoria primaria e homunculus motorio

La soglia motoria (Motor Threshold-MT) si riferisce alla minima intensità dello stimolo capace di provocare una piccola risposta motoria in un muscolo target in almeno la metà di 10 o più prove consecutive[5] . La soglia motoria è più bassa in un muscolo in lieve contrazione rispetto ad un muscolo a riposo[6], si parla rispettivamente di soglia motoria a riposo (Rest Motor Threshold-RMT) e soglia motoria attiva (Active Motor Threshold-AMT). La fisiologia della RMT è determinata da vari processi compresa l'eccitabilità dei neuroni corticospinali e l'eccitabilità delle connessioni sinaptiche fra questi e i motoneuroni del midollo spinale.

Al contrario la AMT è determinata principalmente dall'eccitabilità delle sinapsi cortico-corticali.

Introduzione



Già a partire dalla metà degli anni '80 la Stimolazione Magnetica Transcranica è stata utilizzata in clinica neurologica come strumento diagnostico per patologie che comportano un'alterazione della funzionalità di diverse strutture nervose. La TMS somministrata a diversi livelli del sistema motorio può fornire informazioni circa l'eccitabilità della corteccia motoria, l'integrità funzionale di strutture neuronali intracorticali, la conduzione lungo fibre cortico-corticali, cortico-nucleari e del corpo calloso, così come sulla funzionalità delle radici nervose e sulla via motoria periferica fino alla placca neuromuscolare. Questo tipo di studio può consentire di localizzare il livello della lesione all'interno del sistema nervoso, distinguendo fra lesioni demielinizzanti e assonali nel tratto motorio, o di fare una previsione sull'esito funzionale motorio dopo un danno. Le alterazioni mostrate

Introduzione

dalla TMS non sono malattia-specifiche e i risultati devono essere interpretati nel contesto di altri dati clinici. Alcuni dati TMS possono essere utili per una diagnosi precoce (es.: sclerosi multipla[7], paresi psicogena[8] e neuropatia di plesso) e per previsioni prognostiche (es: sclerosi multipla[9] , stroke[10], spondilosi cervicale[11]).

Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva

Gli impulsi TMS applicati in modo ripetitivo (rTMS) possono modulare l'eccitabilità corticale aumentandola o diminuendola a seconda dei parametri di stimolazione utilizzati. La rTMS ad alta frequenza a livello dell'area motoria del linguaggio nell'emisfero dominante produce un arresto del linguaggio [12]. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva applicata a livello della corteccia motoria ha effetti diversi sull'eccitabilità corticale a seconda della frequenza utilizzata. Frequenze comprese tra 5 e 20 Hz producono un aumento della risposta corticale, o facilitazione, che è dimostrata da una riduzione della soglia del potenziale evocato motorio [13]. La stimolazione ripetitiva a frequenze di circa 1 Hz produce invece un'inibizione dell'eccitabilità corticale[14] .

Le prime applicazioni di rTMS ad alta frequenza (20 Hz) a livello della corteccia prefrontale di sinistra in pazienti depressi diedero risultati promettenti [15]. Si trattò di un rilievo del tutto accidentale: i pazienti affetti da patologie neurologiche e sottoposti a TMS a fini diagnostici, se affetti da depressione, mostravano un miglioramento del tono del-

Introduzione

l'umore. I successivi studi controllati sull'applicazione quotidiana della rTMS a livello della corteccia prefrontale di sinistra[16] ne dimostrarono l'effetto antidepressivo. La rTMS si presentò così come un'alternativa alla Terapia Elettro-Convulsivante (Electro-Convulsive Therapy-ECT). Rispetto alla ECT la rTMS presenta il vantaggio di non richiedere anestesia e di non indurre convulsioni con la conseguente alterazione della memoria [16] .

L'utilizzo di tecniche di neuroimaging funzionale come la Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT), la Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) ha permesso di esaminare le variazioni dell'attività cerebrale (in termini di consumo di glucosio e flusso cerebrale) indotte dalla rTMS. Sono stati osservati incrementi o riduzioni del flusso cerebrale o del metabolismo di glucosio a seconda della localizzazione e della frequenza dello stimolo [17] [18].

Gli studi di neuroimaging funzionale sui pazienti depressi hanno dimostrato una riduzione del flusso ematico cerebrale e del consumo di glucosio nelle regioni prefrontali, temporali, nei gangli della base e nel cingolo anteriore rispetto ai controlli sani[19] [20]. Fu quindi ipotizzato che la rTMS ad alta frequenza producesse il suo effetto antidepressivo attivando queste aree ipofunzionanti. Altri studi hanno dimostrato un incremento dell'attività cerebrale misurata con la PET nei pazienti con disturbi dell'umore rispetto ai controlli[21] [22]. A questi studi seguirono i primi studi sull'effetto antidepressivo della rTMS a bassa frequenza applicata a livello della corteccia cerebrale di de-

stra[17] .

La Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva si è dimostrata essere un promettente trattamento per una grande varietà di condizioni neuropsichiatriche. L'efficacia della rTMS è stata evidenziata in disturbi psichiatrici quali: depressione, disturbo bipolare, mania, panico, allucinazioni, disturbo ossessivo-compulsivo, schizofrenia, disturbo post-traumatico da stress, craving per droghe o carboidrati[23] [24]. In ambito neurologico le possibili applicazioni della rTMS sono: Malattia di Parkinson, distonia, tic, balbuzie, tinnito, spasticità, epilessia, sindromi dolorose (dolore neuropatico, dolore viscerale, emicrania), riabilitazione post-stroke [25] [26] [27].

Per molte di queste applicazioni i dati provenienti da trial clinici sono ancora scarsi, e saranno quindi necessari altri studi per supportare l'evidenza dei dati iniziali. Tuttavia, nell'ambito della terapia dei disturbi dell'umore ed in particolare della depressione, l'efficacia della TMS è ormai provata.

Effetti biologici della rTMS

Effetti sulle monoamine

Partendo dai primi dati sull'effetto antidepressivo della rTMS, già nella seconda metà degli anni '90 furono condotti alcuni studi volti ad indagare le basi neurochimiche degli effetti della TMS. Nel 1996 Zyss

Introduzione

et al. [28] avevano dimostrato che nei ratti 8 sedute quotidiane di rTMS ad alta frequenza (50 Hz) producevano una riduzione dell'immobilità nel forced swimming test, effetto analogo a quanto ottenuto con l'elettroshock. Il forced swimming test [29] è un test utilizzato per indurre uno stato simil-depressivo nei roditori. Gli animali vengono forzati a nuotare in un cilindro stretto dal quale non possono fuggire. Il cilindro viene riempito d'acqua fino ad un certo livello, tale che l'animale non possa toccare il fondo (30 cm per i ratti e 16 cm per i topi). Dopo un breve periodo di vigorosa attività l'animale assume una caratteristica postura immobile facilmente identificabile. La durata dell'immobilità costituisce una stima dell'entità dello stato depressivo ed è ridotta dagli antidepressivi e dall'elettroshock. L'analogia nell'effetto comportamentale delle due tecniche (TMS e ECT) fece ipotizzare un'analogia nell'effetto neurochimico. Data l'ipotesi monoaminergica della depressione [30], fu indagato l'effetto della rTMS sulle monoamine.

Ben-Shachar et al [31], nel 1997 valutarono gli effetti in acuto di una singola sessione di TMS rapida (2 sec) ad alta frequenza (25 Hz) sulla concentrazione cerebrale di monoamine nei ratti. Lo studio prevedeva un confronto tra stimolazione attiva e stimolazione sham. I ratti venivano decapitati entro 10 sec dal termine della sessione di TMS e le monoamine e i loro metaboliti venivano dosati nelle diverse aree cerebrali. Fu osservata una differenza statisticamente significativa tra ratti sottoposti a trattamento attivo e ratti sottoposti a trattamento sham nella concentrazione di monoamine cerebrali. In Tab. 1 sono riassunti

Introduzione

i risultati dello studio di Ben-Shachar et al.

	DA	(DOPAC+HVA)/DA	5HT e 5-HIAA	5 HIAA/5HT	NE
Corteccia frontale	↓	↑	=	=	=
Striato	↑	↓	=	=	=
Ippocampo	↑	↓	↑	=	=
Mesencefalo	=	=	=	=	=

Tab. 1: DA: dopamina; DOPAC: acido diidrossifenilacetico; 5HT: serotonina; acido 5-idrossiindolacetico; NE: norepinefrina.

I risultati di questo studio mostrano che la rTMS induce specifiche alterazioni nella concentrazione delle monoamine e dei loro metaboliti nelle diverse aree cerebrali. La concentrazione di dopamina aumenta significativamente nello striato e nell'ippocampo ma si riduce nella corteccia frontale. Questo cambiamento è accompagnato da una riduzione del turn-over della dopamina nello striato e nell'ippocampo e da un incremento nella corteccia frontale. Al contrario della dopamina le concentrazioni di serotonina e ac. 5-idrossiindolacetico sono influenzate dalla rTMS solo a livello dell'ippocampo senza modificazioni nel tasso di turn-over. Le concentrazioni di monoamine non cambiano a seguito di rTMS a livello del mesencefalo.

È interessante osservare che una singola applicazione di ECT produce modificazioni analoghe nella concentrazione di monoamine tissutali. [32] [33]. La capacità della TMS di produrre nei ratti modificazioni simili a quelle prodotte dalla ECT rappresentò un ulteriore dato a sostegno dell'efficacia antidepressiva della metodica e un importante stimolo per ricerche successive.

Introduzione

Nel 2000 Keck et al [34] valutarono gli effetti acuti della rTMS (20 treni a 20 Hz per 2,5 s) sul rilascio di monoamine (dopamina, serotonina, e noradrenalina) e dei loro metaboliti a livello intraippocampale, attraverso un sistema di microdialisi intracerebrale in ratti anestetizzati. In risposta alla rTMS applicata a livello della corteccia frontale sinistra, fu osservato un significativo incremento nel rilascio intraippocampale di dopamina. Al contrario non sono state dimostrate variazioni statisticamente significative nel rilascio di 5-HT, 5-HIAA, NE e DOPAC tra prima e dopo trattamento con rTMS. Tale risultato suggerisce che la rTMS incrementa l'attività dei neuroni dopaminergici ippocampali. Il fatto che la stimolazione di regioni frontali induca un incremento nella liberazione di dopamina in regioni terminali, può essere indicativo di un'attivazione della sostanza nigra e dell'area ventrale tegmentale. In accordo con questa ipotesi è stata dimostrata nella corteccia prefrontale dei ratti la presenza di numerose proiezioni efferenti verso queste aree (sostanza nigra e area ventrale tegmentale)[35]. Nello studio di Keck et al il protocollo di stimolazione era equivalente a quello usato in ambito clinico (alta frequenza a livello della corteccia prefrontale sinistra) e, per la prima volta, i dati della ricerca potevano essere estrapolati per un utilizzo in ambito clinico, fornendo nuove conoscenze sui meccanismi sottostanti l'effetto antidepressivo della stimolazione magnetica transcranica delle regioni frontali.

Recentemente [36] Löffler et al, hanno dimostrato che con la rTMS ad alta frequenza (20 Hz) si osserva un significativo incremento nella

Introduzione

liberazione di dopamina e serotonina a livello del nucleo accumbens. La corteccia prefrontale è funzionalmente collegata al nucleo accumbens attraverso le proiezioni glutamatergiche che modulano il rilascio di dopamina e serotonina nell'area ventrale tegmentale e nel nucleo del rafe [37]. Poichè il nucleo accumbens fa parte del circuito cerebrale della gratificazione, gli effetti della rTMS a questo livello risultano di particolare importanza per la comprensione dell'effetto antidepressivo della stimolazione magnetica transcranica [38].

Effetti sul Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Molti studi indicano che il BDNF può essere coinvolto nella risposta cellulare ai diversi trattamenti antidepressivi [39] [40]. La terapia elettroconvulsivante aumenta e prolunga l'espressione del BDNF e del suo recettore in specifiche aree cerebrali (giro dentato e corteccia piriforme) così come fanno vari antidepressivi ma non agenti psicotropi privi di effetto antidepressivo [41]. Inoltre l'infusione locale di alte concentrazioni di BDNF a livello del mesencefalo produce un effetto antidepressivo in modelli animali di depressione [42]. Molti farmaci antidepressivi inducono in acuto un aumento dei livelli di monoamine, ma il fatto che l'effetto antidepressivo si manifesti dopo un periodo di latenza e solo con la somministrazione cronica suggerisce che per l'effetto terapeutico di tali farmaci siano necessari degli adattamenti a lungo termine.

Introduzione

Il BDNF appartiene alla famiglia delle neurotrofine ed è altamente espresso nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale[43], è coinvolto nei meccanismi che determinano la sopravvivenza dei neuroni e sembra giocare un ruolo chiave nella fisiopatologia della depressione [44]. Müller et al [45] nel 2000 hanno studiato gli effetti a lungo termine della rTMS sull'espressione di BDNF, dimostrando un significativo incremento nell'espressione di BDNF mRNA in specifiche aree cerebrali (ippocampo, giro dentato, corteccia parietale e corteccia piriforme) nei ratti sottoposti a rTMS.

Tale risultato è stato confermato in uno studio recente [46] in cui sono stati studiati gli effetti a lungo termine della rTMS (2 settimane dopo il termine del trattamento rTMS) utilizzando un modello animale di comportamento simil-anedonico. I risultati di tale studio indicano che un trattamento cronico (2 settimane) con rTMS produce un effetto antidepressivo duraturo che persiste a 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Il meccanismo antidepressivo sembra essere correlato ad un incremento nella proliferazione cellulare e ad un incremento nell'espressione di BDNF a livello ippocampale.

Prendendo in considerazione gli studi che valutano gli effetti della rTMS sulla plasticità neuronale nell'uomo, ci sembra opportuno citare uno studio recente condotto dal gruppo di ricerca di Fitzgerald [47] in cui 29 pazienti affetti da depressione farmaco-resistente sono stati valutati con Risonanza Magnetica e assessment neurocognitivo prima e dopo (3 mesi) trattamento con rTMS. È stato osservato che la risposta antidepressiva si associava da un aumento nel volume

Introduzione

dell'amigdala di sinistra, mentre nei soggetti non-responders si osservava una significativa riduzione del volume dell'ippocampo di sinistra. Da un punto di vista funzionale non è stato osservato in nessun caso un peggioramento delle funzioni cognitive a seguito di trattamento rTMS.

Al di là delle ben note proprietà neurotrofiche, il BDNF è implicato nella risposta neuronale a vari tipi di danno. Ad esempio l'ischemia induce un aumento nell'espressione di BDNF nelle aree non ischemiche [48]. Le modificazioni nell'espressione del BDNF possono quindi rappresentare un evento secondario indotto dal danno o dalla degenerazione di specifiche popolazioni neuronali.

Si pone pertanto la questione se l'incremento del BDNF indotto dagli antidepressivi, dalla ECT e dalla rTMS rifletta la capacità di questi trattamenti di risanare l'atrofia neuronale associata alla depressione, o se invece l'incremento del BDNF non rifletta una risposta cellulare indicativa di danno neuronale o tossicità. In contrasto con questa seconda ipotesi si collocano però i risultati dello studio di Post et al. del 1999 [49] che indicano che la rTMS è in grado di attenuare gli effetti dannosi dello stress ossidativo sui neuroni.

La rTMS nel trattamento della depressione

A partire dal 2002 l'utilizzo della TMS nel trattamento della depressione farmaco-resistente è stato approvato in Canada, Israele, Australia e Nuova Zelanda [50]. Nel 2008 la Food and Drug Administration

Introduzione

(FDA) negli Stati Uniti ha approvato l'utilizzo di uno specifico Stimolatore Magnetico Transcranico, **NeuroStar®TMS Therapy System**, per la rTMS nel trattamento delle depressione unipolare farmaco-resistente, ovvero per quei pazienti che non hanno risposto al trattamento con un antidepressivo (ma non più di uno) assunto ad un dosaggio adeguato e per un periodo di tempo adeguato. Nello studio [51] sulla base del quale si è giunti all'approvazione FDA del *device* (NeuroStar®TMS Therapy System) il protocollo utilizzato era il seguente: stimolazione a livello di DLPFC di sinistra ad alta frequenza (10 Hz) ad un'intensità pari al 120% della soglia motoria per un totale di 3000 impulsi a sessione.

L'evidenza dell'efficacia clinica della TMS nel trattamento della depressione farmaco-resistente è sostenuta ad oggi da oltre 30 studi randomizzati controllati che hanno coinvolto oltre 2000 pazienti. Questi dati sono stati riassunti ed esaminati in oltre 10 meta-analisi e review pubblicate tra il 2001 e il 2012 [52] [53] [54] [55] [56] . Tali studi controllati forniscono indubbiamente dati importanti a favore dell'efficacia della TMS, ma sappiamo che dall'applicazione di tale metodica nella pratica clinica potrebbero emergere risultati diversi. Gli studi naturalistici hanno proprio lo scopo di colmare questa lacuna, in quanto valutano l'efficacia di un trattamento anche sui soggetti che sono solitamente esclusi dagli studi controllati come pazienti con comorbidità sia mediche sia psichiatriche che sembrano essere quelli più comuni in ambito clinico. Tuttavia ad oggi sono stati pubblicati solo pochi studi che valutino l'efficacia della TMS *in the real-world* [57] .

La Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva nel trattamento dei disturbi dell'umore: l'esperienza nel corso del dottorato

I disturbi dell'umore

La depressione unipolare, definita come la ricorrenza di episodi depressivi in assenza di ipomania o mania, rimane un'entità diagnostica incerta considerando l'intero corso della vita. In un follow-up *lifelong* effettuato su pazienti ospedalizzati con diagnosi di depressione unipolare è stato osservato un rischio di cambiamento di diagnosi da disturbo unipolare a disturbo bipolare pari all'1,25% per anno di osservazione. Il disturbo bipolare, rispetto alla depressione ricorrente, è gravato da un maggior rischio di comorbidità sia psichiatrica sia medica (ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari). Una corretta diagnosi nel disturbo bipolare è quindi essenziale per un trattamento appropriato e per la messa a punto di interventi di prevenzione secondaria. Dalla distinzione di Angst del 1978 [58] che riconosceva 5 tipi di disturbi dell'umore posti in un continuum che va dalla depressione alla mania — 1) Depressione Maggiore (MD), 2) Disturbo Bipolare II (DB II), 3) Disturbo Bipolare I (DB I), 4) Mania (Md) con depressione lieve, 5) Mania (M) — siamo arrivati oggi al concetto di spettro dell'umore bidimensionale. Le due dimensioni contemplate nello spettro sono quella della gravità e quella proporzionale posta sul continuum depressione-mania. La dimensione della gravità abbraccia le forme psicotiche e non psicotiche dei disturbi affettivi maggiori (BD I e MD), i disturbi affettivi minori (distimia, depressione minore), la ciclotimia e l'ipo-

mania fino al Disturbo di personalità Borderline e al temperamento ciclotimico. La dimensione proporzionale comprende non solo i disturbi identificati da Angst nel 1978 ma anche le forme lievi come la depressione lieve, il disturbo bipolare minore e l'ipomania. Lo spettro dell'umore proposto riunisce la classificazione categoriale, che è comunque essenziale, con una prospettiva dimensionale che appare più fedele alla realtà [59].

La ricerca di un protocollo tollerabile ed efficace

Da quattro anni presso l'Istituto di Neuroscienze di Firenze la TMS viene utilizzata quotidianamente nella terapia dei disturbi psichiatrici in particolare per i disturbi dell'umore farmaco-resistenti.

Tale esperienza ha portato a preferire, nel trattamento della depressione, protocolli di stimolazione ugualmente efficaci [60] ma meglio tollerati dai pazienti come la stimolazione a bassa frequenza (1 HZ) a livello della corteccia prefrontale dorso-laterale (Dorso-Lateral Prefrontal Cortex-DLPFC) di destra. Nel 2010 il gruppo di ricerca guidato dal Prof. Pallanti ha pubblicato uno studio condotto su 60 pazienti affetti da depressione farmaco-resistente con lo scopo di valutare la presenza di un effetto additivo della stimolazione bilaterale sequenziale (stimolazione a 1Hz a livello di DLPFC di destra seguita da stimolazione a 10 Hz a livello di DLPFC di sinistra) rispetto alla stimolazione unilaterale (1Hz a livello di DLPFC di destra) [61]. I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: un primo gruppo al quale era stata assegnata la

Introduzione

stimolazione bilaterale (gruppo bilaterale composto da 20 soggetti), un secondo gruppo al quale era stata assegnata la stimolazione unilaterale con stimolazione attiva a 1Hz a livello di DLPFC di destra seguita da stimolazione sham a sinistra (gruppo unilaterale composto da 20 soggetti), infine un terzo gruppo al quale era stata assegnata la stimolazione sham sia a destra che a sinistra. Tutti e tre i gruppi sono stati trattati per 3 settimane consecutive con una seduta giornaliera per 5 giorni alla settimana. Al termine delle 3 settimane di trattamento solo la stimolazione unilaterale si è dimostrata significativamente più efficace della stimolazione sham ($P \leq 0.001$), mentre il confronto fra stimolazione bilaterale e stimolazione sham non raggiungeva la significatività statistica ($P = 0.064$). Tale risultato appare in accordo con quanto concluso da Kimbrell et al. nel 1999, i quali avevano dimostrato che i pazienti che migliorano con la stimolazione ad una data frequenza tendono a peggiorare con altre frequenze [17]

Inoltre il risultato del nostro studio appare importante soprattutto in termini di sicurezza e tollerabilità della metodica TMS. Altri studi indicano infatti la stimolazione a destra come il protocollo preferibile [62] [63]. La stimolazione a bassa frequenza, rispetto a quella ad alta frequenza, sembra infatti essere più sicura grazie ad un minor rischio di induzione di crisi epilettiche [14] e più tollerabile perché associata ad una minor incidenza di effetti collaterali (cefalea, dolore/bruciore a livello dello scalpo, ansia, vertigini e sintomi cognitivi soggettivi).

L'uso quotidiano della Stimolazione Magnetica Transcranica ci ha per-

messo di valutarne gli effetti su particolari gruppi di soggetti solitamente esclusi dagli studi controllati.

La rTMS nell'età avanzata

Un primo gruppo di pazienti è quello dei soggetti anziani. Nell'età avanzata troviamo spesso soggetti affetti da patologie croniche, deterioramento cognitivo e disabilità; in questi soggetti le sindromi depressive possono peggiorare il decorso delle patologie croniche e incrementare la disabilità. L'utilizzo della TMS potrebbe presentare significativi vantaggi nel trattamento della depressione farmaco-resistente in pazienti anziani, i quali potrebbero non tollerare alti dosaggi di antidepressivi. La popolazione anziana infatti segue spesso una poli-farmacoterapia e presenta modificazioni farmaco-cinetiche e farmaco-dinamiche correlate all'età che possono aumentare la loro suscettibilità agli effetti collaterali degli antidepressivi. Tuttavia molti studi che hanno valutato l'efficacia della TMS hanno riscontrato una minor efficacia nei soggetti anziani rispetto a quelli più giovani[64] [65] [66] [67]. In uno studio pubblicato nel 2012[68] ci siamo proposti di rivalutare l'efficacia e la sicurezza di un ciclo di 3 settimane di rTMS a bassa frequenza su pazienti con depressione farmaco-resistente valutando il ruolo dell'età nella risposta al trattamento. Per tale studio sono stati arruolati 102 soggetti destrimani con depressione farmaco-resistente (stadio II di Thase e Rush[69] tra i 23 e i 75 anni con un'età media di $51,75 \pm 14,14$). I risultati di questo studio mostrano

Introduzione

che la rTMS a livello della corteccia prefrontale dorso-laterale di destra (DLPFC), con un numero relativamente basso di impulsi (420 per sessione) e per un periodo di tempo relativamente breve (3 settimane), è efficace nel trattamento di pazienti depressi farmaco-resistenti. L'intero gruppo ha mostrato una riduzione statisticamente significativa ($P < 0.001$) del punteggio ottenuto alla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)[70]. Dividendo il campione in 2 gruppi: < 60 anni (66 soggetti) e > 60 anni (36 soggetti) si osserva che entrambi i gruppi mostrano, al termine delle 3 settimane di trattamento, una riduzione statisticamente significativa ($P < 0.001$ e $P < 0.001$) del punteggio alla HAM-D. Inoltre la rTMS è stata ben tollerata dai pazienti e non è stato riportato alcun serio evento avverso. Valutando l'effetto dell'età sulla risposta alla stimolazione, è stato trovato un tasso di risposta del 62,12% (41 soggetti) nel gruppo dei più giovani (< 60 anni) e del 47,22% (17 soggetti) tra i più anziani (> 60 anni). Nell'intero gruppo è stata osservata una relazione inversa tra età e riduzione del punteggio alla HAM-D a fine trattamento ($P = 0.4$), prendendo in considerazione i 2 sottogruppi solo nel gruppo dei più anziani tale relazione è statisticamente significativa ($P = 0.03$) e non nel gruppo dei più giovani ($P = 0.14$). Concludendo la rTMS si è dimostrata un trattamento efficace e ben tollerato per l'intero campione ma è stata riscontrata una percentuale di risposta maggiore tra i pazienti più giovani. Con i prossimi studi ci proponiamo di valutare l'efficacia di nuovi protocolli di stimolazione più adatti ai pazienti anziani.

La rTMS nel disturbo bipolare: il trattamento degli stati misti

Un secondo gruppo di pazienti spesso escluso dagli studi controllati sulla TMS sono i pazienti con Disturbo Bipolare. Sappiamo che i pazienti con Disturbo Bipolare trascorrono più di metà della loro vita in fase depressiva [71], ma l'utilizzo degli antidepressivi in questi soggetti rimane controverso per il rischio di switch maniacale e per la tendenza a peggiorare il decorso longitudinale della malattia con un maggior tasso di rapida ciclicità e di episodi cronici[72]. Considerando l'efficacia dimostrata nel trattamento della depressione unipolare, la Stimolazione Magnetica Transcranica potrebbe rappresentare una valida alternativa alla terapia farmacologica per pazienti affetti da disturbo bipolare. In letteratura sono però presenti pochi studi volti a valutare l'efficacia e la sicurezza della rTMS nel trattamento della depressione bipolare[73] [74] [75] [76].

La depressione e la mania si possono presentare contemporaneamente nel disturbo bipolare, caratterizzando un quadro clinico relativamente comune, grave e di difficile gestione: gli stati misti. Il DSM-IV-TR classifica come stati misti solo gli episodi in cui sono contemporaneamente soddisfatti i criteri diagnostici per l'episodio depressivo e per l'episodio maniacale, rendendone così la diagnosi estremamente rara e possibile solo per pazienti affetti da Disturbo Bipolare I.

La ICD-10 (International Classification of Diseases Tenth revision) invece fornisce dei criteri meno restrittivi, riconoscendo che lo stato

Introduzione

misto può verificarsi anche nel Disturbo Bipolare II con la presenza di sintomi maniacali marcati nel corso di un episodio depressivo o con una rapida alternanza fra episodi di opposta polarità (very rapid cycling). Tra i pazienti con disturbo bipolare il 40% dei ricoveri si verifica durante una fase mista. Gli stati misti si associano ad un alto tasso di comorbidità, ad un alto rischio di suicidio e ad una scarsa risposta ai trattamenti [77] La complessità del quadro psicopatologico pone importanti questioni relative al trattamento: come trattare i sintomi depressivi considerando che i farmaci antidepressivi sembrano accentuare la labilità emotiva e favorire lo switch [78].

Gli antidepressivi, anche quando associati agli stabilizzatori dell'umore, negli stati misti attenuati non sembrano accelerare la guarigione peggiorando la gravità dei sintomi maniacali rispetto al trattamento con i soli stabilizzanti[79]. Inoltre in letteratura sono presenti pochi studi che indaghino in modo specifico il trattamento degli stati misti[80] [81]. Considerando la documentata efficacia della rTMS nel trattamento della depressione, abbiamo valutato l'efficacia della rTMS a bassa frequenza a destra in associazione agli stabilizzatori del tono dell'umore nel trattamento degli stati misti, considerando l'effetto della rTMS sia sui sintomi maniacali che su quelli depressivi.

Questo studio è stato condotto in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università degli Studi di Firenze.

Sono stati arruolati 40 pazienti (18 femmine e 22 maschi con un'età

Introduzione

media rispettivamente di $45,2 \pm 15,2$ e $44,9 \pm 14,2$) di età compresa fra i 18 e i 65 anni, destrimani. Tutti i pazienti risultavano essere farmaco-resistenti. Per un periodo di 4 settimane i pazienti sono stati trattati con uno stabilizzatore del tono dell'umore efficace nel trattamento degli stati misti (valproato ad un dosaggio compreso fra 500 e 2500 mg/die) e successivamente sono stati trattati con rTMS a bassa frequenza a livello della DLPFC di destra per 5 giorni a settimana per 3 settimane consecutive. Il dosaggio del valproato è stato mantenuto costante per tutta la durata del trattamento TMS.

Si tratta del primo studio che valuti l'uso della rTMS nel trattamento degli stati misti. Nel nostro studio tutti i soggetti hanno completato le 3 settimane di trattamento con solo una minima incidenza di effetti collaterali (cefalea, bruciore/dolore a livello dello scalpo nella sede di stimolazione). Inoltre non è stato osservato alcun caso di attivazione maniacale/ipomaniacale durante il trattamento. La rTMS si è così dimostrata essere un trattamento sicuro e ben tollerato.

I risultati di questo studio mostrano come il trattamento rTMS a bassa frequenza a livello di DLPFC di destra (per 3 settimane) in aggiunta alla terapia con Valproato sia efficace sia sui sintomi depressivi sia sui sintomi maniacali. Utilizzando l'analisi della varianza per le valutazioni ripetute con la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) e la Young Mania Rating Scale (YMRS), è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra le medie dei test effettuati al baseline e a fine trattamento. Per la HAM-D: ($F_{(3,117)}=22.51$; $p<0.001$); per la YMRS: ($F_{(3,117)}=12.46$; $p<0.001$).

Switch ipomaniacale/maniacale

Il naturale decorso del Disturbo Bipolare (DB) è caratterizzato da periodi di umore depresso (depressione) alternati a periodi di umore elevato (ipomania o mania) o stati misti. Il passaggio da una fase all'altra può verificarsi spontaneamente o essere scatenato da fattori psicologici e farmacologici. Quasi tutti i trattamenti efficaci per la depressione maggiore comportano il rischio di mania/ipomania indotta dalla terapia, con tassi più bassi in caso di Disturbo Depressivo Maggiore e tassi più alti nel caso di Depressione Bipolare. Il tasso di switch maniacale durante un trattamento acuto varia dallo 0 al 25%[82] [83] [84] .

I dati correnti sulla patogenesi del DB suggeriscono il coinvolgimento di molteplici sistemi neurotrasmettitoriali come monoammine, acetilcolina, melatonina, aminoacidi e sistemi neuroendocrini (asse ipotalamo-ipofisi-surrene, asse ipotalamo-ipofisi-tiroide). Squilibri o disfunzioni tra questi sistemi, causati da fattori psicologici e farmacologici, possono indurre switch maniacale/ipomaniacale. Nei pazienti bipolari l'uso di antidepressivi, stimolanti, ormoni tiroidei, steroidi e agenti anticolinergici è inevitabile nella pratica clinica, ma pone il rischio di vi-raggio maniacale/ipomaniacale.

Definizione

Sebbene il termine switch sia frequentemente utilizzato, non vi è un chiaro consenso sulla sua definizione. I più parlano di switch quando

il passaggio dalla depressione alla mania/ipomania si verifica nell'arco della stessa giornata o quando ciò avviene in due giorni consecutivi. Ma come definire due episodi di opposta polarità separati da un breve intervallo di eutimia (giorni o poche settimane)?

In questa tesi abbiamo deciso di seguire le indicazioni della Società Internazionale per il Disturbo Bipolare che ha riunito un panel di esperti con l'apposito scopo di proporre delle definizioni operative per i termini più utilizzati per descrivere il decorso del disturbo bipolare (risposta, remissione, guarigione, ricaduta, ricorrenza, stato subsindromico, polarità predominante, switch, esito funzionale)[85].

La prima raccomandazione fornita dalla task force è quella di preferire termini che non implicino un nesso di causalità, ovvero *Treatment Emergent Affective Switch* piuttosto che *Antidepressant-Induced Switch*, in quanto la relazione di causalità può solo essere indicata come più o meno probabile sulla base di specifici criteri (gravità/durata dell'episodio e intervallo di tempo fra esposizione all'ipotetico fattore scatenante e comparsa dei sintomi)(Tab. 2).

Dato un episodio indice, lo switch viene definito come la comparsa di un nuovo episodio di opposta polarità entro 8 settimane; l'episodio deve avere una durata minima di 2 giorni consecutivi e la sintomatologia deve essere presente per oltre il 50% del tempo in ciascuna giornata.

Si definisce come Treatment Emergent Affective Switch uno switch che compare entro 8 settimane dall'introduzione di uno specifico trattamento; se l'intervallo fra l'inizio del nuovo trattamento e la compar-

Introduzione

sa dell'episodio è inferiore a 2 settimane si può specificare il tipo di trattamento (es.: antidepressant-associated).

Treatment Emergent Manic Switch			
Causalità	Gravità	Durata	Intervallo inizio trattamento-episodio
Sicuro	Episodio ipomaniacale, maniacale o misto (DSM-IV)	Almeno 2 giorni consecutivi con presenza della sintomatologia per oltre il 50% del tempo ogni giorno	≤ 8 settimane, se ≤ 2 settimane specificare il tipo di trattamento (es.: associato ad antidepressivo)
Probabile	2 o più sintomi (es.: irritabilità, euforia, accelerazione del flusso delle idee, grandiosità, ridotto bisogno di sonno) e YMRS>12	Almeno 2 giorni consecutivi con presenza della sintomatologia per oltre il 50% del tempo ogni giorno	≤ 12 settimane
Possibile	Netto cambiamento del tono dell'umore con YMRS>8	Periodo sintomatico della durata di almeno 4 ore al giorno per 2 giorni consecutivi	≤ 12 settimane
Improbabile	Sintomi passeggeri con fattori favorenti ambientali ben identificati		> 16 settimane

Tab. 2: Treatment Emergent Manic Switch

Antidepressivi e switch

I potenziali rischi legati all'utilizzo di antidepressivi nei pazienti bipolari sono l'induzione di mania/ipomania e la rapida ciclicità.

L'episodio depressivo maggiore viene spesso trattato senza prendere in considerazione il decorso del disturbo dell'umore: unipolare o bipolare. La maggior parte dei trials sugli antidepressivi hanno escluso i

Introduzione

pazienti bipolari così che, nonostante il diffuso utilizzo nei pazienti bipolari, nessun antidepressivo ha la specifica indicazione per la depressione bipolare. Ci si chiede quindi se sia corretto estrapolare i risultati di studi condotti su pazienti unipolari e utilizzarli per la cura della depressione bipolare.

In una review del 2004[86] Gijsman et al. hanno concluso che gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) sono più efficaci del placebo nel trattamento della depressione bipolare in fase acuta. Nello studio STEP-BD [87], invece, non è stato evidenziato alcun beneficio dall'aggiunta di un antidepressivo rispetto al trattamento con il solo stabilizzatore dell'umore.

I dati di alcuni recenti studi naturalistici suggeriscono che i pazienti resistenti agli antidepressivi hanno una maggior probabilità di essere successivamente diagnosticati come bipolari, indicando così una minor efficacia degli antidepressivi nei bipolari rispetto agli unipolari [88]. Infine Akiskal et al. hanno osservato che tra i pazienti diagnosticati come unipolari quelli che poi sviluppano sintomi ipomaniacali/maniacali in associazione al trattamento con antidepressivi presentano più spesso una familiarità positiva per disturbo bipolare e tendono poi a sviluppare episodi maniacali spontanei [89] .

Le diverse classi di antidepressivi sono associate a un differente rischio di indurre elevazione del tono dell'umore nei pazienti bipolari. In una meta-analisi sull'utilizzo degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare Gijsman et al, hanno riportato un tasso di switch maniacale significativamente più elevato con gli antidepressivi

Introduzione

triciclici rispetto ad altri antidepressivi: rispettivamente 10% contro 3,2% [86]. Studi più recenti si sono poi concentrati sul rischio di switch associato all'utilizzo di antidepressivi di seconda generazione (SSRI, SNRIs, Bupropione). Post et al, hanno condotto uno studio randomizzato della durata di 10 settimane su 184 pazienti bipolari in fase depressiva [90]. Tutti i pazienti avevano sviluppato l'episodio depressivo in corso di terapia con timoregolatori (litio, valproato o carbamazepina). Agli stabilizzatori veniva associato un antidepressivo tra Venlafaxina, Sertralina e Bupropione. Il viraggio maniaco/ipomaniaco si è verificato nel 10% dei pazienti in terapia con Bupropione, nel 9% dei pazienti in terapia con sertralina e nel 29% dei pazienti in terapia con Venlafaxina.

Quindi, l'uso degli antidepressivi nella depressione bipolare non rappresenta il trattamento di prima scelta, tuttavia quando altre strategie hanno fallito gli antidepressivi probabilmente meritano una chance.

Terapia Elettro-Convulsivante e switch

La terapia Elettro-convulsivante continua ad essere il più efficace trattamento antidepressivo, con un tasso di risposta che varia tra il 60 e l'85% [91]. Le differenze individuali nella risposta alla terapia elettroconvulsivante sono marcate. Nella pratica clinica pazienti con quadri sindromici simili mostrano risposte diverse: alcuni migliorano e mantengono a lungo il risultato raggiunto, altri migliorano ma presentano ricadute a breve termine e altri infine non mostrano miglioramenti.

Introduzione

Tali differenze sono state messe in relazione con la farmaco-resistenza, la durata e la gravità della malattia [92]. Agarkar et al, in un recente studio[93], hanno comparato gli effetti della ECT in pazienti bipolari ed unipolari osservando che, rispetto agli unipolari, nei bipolari è necessario un minor numero di trattamenti ECT per raggiungere simili benefici.

È interessante osservare come il dibattito sullo switch maniacale si concentri quasi esclusivamente sui farmaci antidepressivi ignorando la terapia elettro-convulsivante. La letteratura sullo switch indotto da ECT è piuttosto limitata ma il tasso di switch appare elevato: fino al 50% [94] [95] [96] [97] [98].

Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva e switch

Come altri trattamenti antidepressivi anche la rTMS presenta un rischio di switch maniacale. Sebbene la Mania Indotta dal Trattamento rappresenti un evento avverso indesiderato, essa è indicativa di una potenziale capacità della rTMS di elevare l'umore del soggetto e quindi della sua efficacia antidepressiva. Nel 2008 [99] è stata pubblicata una review sullo switch maniacale associato al trattamento con rTMS.

Nella suddetta review è stata svolta una ricerca sugli articoli presenti in Medline e pubblicati tra il 1966 e il settembre 2006 combinando i termini rTMS, depression e bipolar depression. Nella review sono stati inclusi sia gli studi randomizzati controllati che valutavano

Introduzione

tollerabilità e sicurezza della rTMS nella depressione e che discutevano in modo specifico la comparsa di episodi maniacali, sia i dati provenienti da case reports di switch maniacale in corso di terapia con rTMS.

Su un totale di 53 studi randomizzati controllati relativi alla rTMS nel trattamento della depressione, solo 10 trials riportavano in modo specifico dati relativi allo switch maniacale. Tra questi 10 trials, 7 avevano un campione costituito da soggetti sia unipolari che bipolari ma con una prevalenza di soggetti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore. In 2 trials i partecipanti erano solo unipolari [100] [101] e infine in uno il campione era costituito solo da soggetti bipolari [74]. All'interno degli studi randomizzati controllati si sono verificati 4 casi di switch maniacale, di cui un caso in un paziente bipolare in corso di trattamento sham [102], due casi in pazienti bipolari durante un trattamento attivo [63] [103] e un ultimo caso in un paziente con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore in corso di trattamento attivo [100]. Per un totale di 65 pazienti bipolari nel gruppo di trattamento attivo, il tasso di switch è del 3,07%, simile a quello osservato tra i pazienti bipolari in trattamento con soli stabilizzatori dell'umore[104]. Il tasso di switch fra i pazienti unipolari era ancora più basso: 0.34%. Globalmente il tasso di switch maniacale in un campione costituito da pazienti bipolari e unipolari era dello 0.84% per i trattamenti rTMS attivi e dello 0,73% per i trattamenti sham. Questa differenza non era però statisticamente significativa. Il tasso di switch appare basso e perfino inferiore al tasso naturale di switch

Introduzione

osservato nei pazienti bipolari in trattamento con stabilizzatori dell'umore (2,3%) [104].

Oltre ai 4 casi di switch osservati negli studi randomizzati controllati, in letteratura sono riportati altri 10 casi di switch maniacale in corso di trattamento con rTMS: 1 caso singolo in uno studio aperto [15] e nove casi citati in sei case report [105] [106] [107] [108] [109] [110].

L'età dei pazienti variava tra i 31 e i 79 anni, e nell'insieme non sono state evidenziate significative differenze di genere. Per quanto riguarda le diagnosi nove casi di switch si sono verificati in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare, tre casi in pazienti con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore e due casi in pazienti con depressione non specificata [111].

La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato un episodio maniacale assumevano psicofarmaci in associazione al trattamento rTMS. La classe di farmaci più rappresentata tra quelli assunti dai pazienti che hanno sviluppato un episodio maniacale è quella degli antidepressivi: sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci come stabilizzatori dell'umore, antiepilettici, ansiolitici o antipsicotici. Due pazienti assumevano valproato in monoterapia. L'utilizzo di valproato non sembra quindi prevenire l'insorgenza dell'episodio maniacale [105].

I parametri di stimolazione utilizzati nei casi riportati variano ampiamente, i dati sono quindi insufficienti per individuare un incremento nel rischio di switch con determinati parametri di stimolazione. Nei casi di switch raccolti nel lavoro di Xia et al. il **sito**

di stimolazione più frequentemente utilizzato è la DLPFC di sinistra, ma i casi di switch si sono verificati anche con stimolazione a livello di DLPFC di destra [106] e in pazienti trattati a livello di DLPFC prima a sinistra e poi a destra[110] . I dati non sono quindi sufficienti a stabilire quale sito di stimolazione si associ ad un maggior rischio di induzione di mania. Le **frequenze** utilizzate nei casi di switch variano ampiamente includendo 20 Hz, 10 Hz e 5 Hz a livello di DLPFC di sinistra [105] [109] [110] [107] [108], 10 Hz e 1 Hz a livello DLPFC di destra [111] [106]. Infine il protocollo di stimolazione utilizzato nello studio di Hausmann et al. [110] combinava stimolazione ad alta frequenza (20 Hz) a sinistra e a bassa frequenza (1 Hz) a destra nella stessa sessione. Anche in questo caso non sono state identificate frequenze di stimolazione che favorissero l'insorgenza di switch. L'**intensità** di stimolazione utilizzata nei casi di switch citati varia tra l'80% e il 110% della soglia motoria per i casi in cui viene utilizzata una singola frequenza di stimolazione.

Nel protocollo di Hausmann et al. [110] l'intensità di stimolazione era al 100% della soglia motoria per la stimolazione a 20 Hz a sinistra e 120% della soglia motoria per la stimolazione a 1 Hz a destra. Per quanto riguarda la **durata del treno di stimoli** e l'**intervallo fra i treni**, nella maggior parte dei casi citati i valori erano quelli indicati come sicuri dalle linee guida[112], fanno eccezione alcuni casi in cui la durata del treno di stimoli era più lunga [109] [110] [108] e due casi in cui non era riportata la durata dell'intervallo fra i treni[110] [108]. Per quanto riguarda il **numero totale di stimoli** somministrati

Introduzione

per sessione in quattro pazienti il numero totale di impulsi per sessione era ≥ 1600 impulsi[108] [107] [110], e in cinque pazienti il numero totale di impulsi per sessione era < 1600 impulsi[109] [105] [106]. Nei casi citati la **frequenza delle sessioni** rTMS era generalmente di una sessione al giorno. Solo in due casi [15] [108] le sessioni giornaliere erano due. Ci pare giusto osservare che in questo caso i pazienti che hanno sviluppato sintomi ipomaniacali con un protocollo che prevedeva due sessioni giornaliere, riducendo le sessioni giornaliere da 2 a 1 hanno risolto lo stato di ipomania. Quindi possiamo concludere che con una minor frequenza delle sessioni giornaliere si ottiene il desiderato effetto antidepressivo senza aumentare il rischio di switch.

I dati provenienti da questa review non mettono in relazione lo switch maniacale con specifici parametri di stimolazione (frequenza, intensità, lateralità). Nei casi di eccitamento maniacale indotto da rTMS, la risposta positiva alla riduzione della frequenza delle sessioni [108] [15] suggerisce che dosare frequenza e numero complessivo delle sessioni potrebbe essere più importante dei parametri di stimolazione. È anche possibile che i fenomeni di switch siano, almeno in parte, attribuibili al naturale decorso del disturbo bipolare. Ulteriori studi saranno necessari per stabilire quali variabili rendono più probabile lo switch maniacale in corso di trattamento con rTMS.

Scopi dello studio

Un primo scopo dello studio è la valutazione dell'efficacia della rTMS a livello della DLPFC di destra a 1 Hz nel trattamento dell'episodio depressivo farmaco-resistente in un campione costituito da soggetti sia unipolari che bipolari. Si tratta di uno studio naturalistico, quindi i soli criteri di esclusione sono quelli legati alla presenza di controindicazioni all'utilizzo della metodica rTMS. Il trattamento rTMS era in questo caso associato alla terapia farmacologica.

Un secondo scopo dello studio è confrontare soggetti responders e soggetti non responders, valutando l'andamento dei punteggi nelle scale psicometriche nei tre tempi. Abbiamo definito come responders i pazienti in cui a termine delle 15 sedute si osservava una riduzione del punteggio HAM-D superiore al 50%.

Un terzo scopo dello studio è effettuare un confronto fra responders e non-responders su alcune variabili cliniche (diagnosi principale, età di esordio, durata dell'episodio, numero totale di episodi depressivi, numero totale di episodi maniacali/ipomaniacali o misti, trattamento farmacologico associato) per evidenziare eventuali differenze tra i due gruppi.

Un quarto scopo dello studio è valutare il rischio di induzione di switch maniacale associato al suddetto protocollo di stimolazione e la descrizione dettagliata dei casi di switch. Il sottogruppo degli switchers verrà poi confrontato con il resto del campione per identificare eventuali caratteristiche cliniche che possono differire nei due gruppi.

MATERIALI E METODI

Trattamento rTMS

Le sessioni rTMS sono state condotte in un laboratorio medico in presenza di personale medico certificato in Basic Life Support e addestrato al pronto riconoscimento e trattamento delle convulsioni e di altre emergenze mediche. L'attrezzatura per il trattamento delle emergenze era disponibile (ossigeno, strumentazione per gli accessi venosi, farmaci di emergenza). La Stimolazione Magnetica Transcranica veniva somministrata utilizzando uno stimolatore magnetico MAGSTIM RAPID (Magstim Company, Ltd., Whitland, UK).



*Fig. 4: Stimolatore magnetico
MAGSTIM RAPID*

Abbiamo utilizzato 2 coil doppi da 70 mm (a forma di otto). I due coil venivano alternati al fine di consentire il raffreddamento senza neces-

sità di interruzione. I pazienti stavano seduti in una sedia reclinata con uno poggiatesta per la stabilizzazione della testa e indossavano una cuffia protettiva. La soglia motoria (Motor Treshold-MT) viene definita come la minima intensità capace di indurre un potenziale evocato motorio (Motor Evoked Potential-MEP) di 50 μ V in ampiezza (registrato con un elettromiografo) con 10 stimolazioni consecutive quando il coil è posto nella posizione ottimale per attivare il muscolo adduttore breve del pollice nella mano controlaterale. Durante il trattamento venivano somministrati tre treni da 140 secondi a 1Hz al 110% della soglia motoria a livello della DLPFC di destra con intervalli da 30 secondi tra i treni (per un totale di 420 stimoli per sessione). Tali parametri sono diffusamente considerati sicuri [113]. Il trattamento completo prevedeva 15 sessioni giornaliere somministrate dal lunedì al venerdì. Per tutta la durata della sessione il coil veniva mantenuto tangente allo scalpo con un'angolazione di 45° rispetto alla linea mediana. Il sito di stimolazione veniva collocato 5 cm anteriormente al punto di stimolazione in cui si produce la contrazione del muscolo adduttore breve del pollice controlaterale su un piano parasagittale.

Assessment

Colloquio psichiatrico

Nel corso della prima visita è stata effettuata un'attenta anamnesi medica volta ad evidenziare eventuali controindicazioni all'utilizzo della rTMS o di alcuni psicofarmaci.

Le controindicazioni all'utilizzo della TMS sono [113] :

- Storia personale o familiare di epilessia
- Impianti metallici a livello cerebrale
- Pace-maker cardiaco
- Impianto cocleare
- Lesioni cerebrali di tipo vascolare, traumatico, tumorale, infettivo o metabolico, anche senza storia di epilessia, in assenza di terapia anticonvulsivante
- Gravidanza
- Assunzione di farmaci che potenzialmente riducono la soglia epilettogena in assenza di terapia anticonvulsivante
- Alcolismo e privazione di sonno in assenza di terapia anticonvulsivante

Ai pazienti candidati alla rTMS veniva somministrato il seguente questionario di screening.

Materiali e Metodi

1	Soffri di epilessia o hai mai avuto convulsioni?	Sì	No
2	Hai mai avuto svenimenti o sincopi? Se sì descrivi in quale occasione.	Sì	No
3	Hai mai avuto un grave trauma cranico (con perdita di coscienza)?	Sì	No
4	Hai qualche problema di udito?	Sì	No
5	Sei in gravidanza o c'è qualche possibilità che tu possa esserlo?	Sì	No
6	Hai qualche impianto di metallo a livello cerebrale o nel cranio (schegge, frammenti, clips) ?	Sì	No
7	Hai un impianto cocleare?	Sì	No
8	Sei portatore di un neurostimolatore impiantato?	Sì	No
9	Sei portatore di un pace-maker cardiaco o di altri impianti a livello cardiaco o di impianti metallici in altre sedi?	Sì	No
10	Sei portatore di qualche apparecchio per l'infusione di farmaci?	Sì	No
11	Stai prendendo dei farmaci? Se sì elencali.	Sì	No
12	Ti sei sottoposto a interventi chirurgici a carico della colonna vertebrale?	Sì	No
13	Sei portatore di di derivazioni spinali o ventricolari?	Sì	No
14	Ti sei mai sottoposto a Stimolazione Magnetica Transcranica in passato?	Sì	No
15	Ti sei mai sottoposto a Risonanza Magnetica in passato?	Sì	No

Le risposte affermative ad una o più domande dalla 1 alla 13 non rappresentano una controindicazione assoluta all'esecuzione della rTMS, ma il rapporto rischio/beneficio deve essere attentamente valutato dal medico.

Nel corso della prima visita il paziente viene sottoposto ad una valutazione medica generale con misurazione della pressione arteriosa e prescrizione degli esami ematochimici di routine per evidenziare eventuali comorbidità mediche.

Materiali e Metodi

L'intervista psichiatrica viene condotta seguendo la Structured Clinical Interview for Diagnosis (SCID)[114].

Ulteriori dati raccolti durante l'intervista psichiatrica e registrati al fine dell'esecuzione dello studio sono:

- Età
- Genere
- Durata dell'attuale episodio depressivo
- Storia e decorso della depressione (età di esordio, numero di episodi)
- Trattamenti psicofarmacologici precedenti (dosaggi e durata)
- Numero delle ospedalizzazioni
- Eventuale Terapia Elettro-Convulsivante
- Tentativi di suicidio
- Familiarità per disturbi psichiatrici e condotte suicidarie
- Stadio della farmacoresistenza secondo and Rush[69]. In Tab. 3 sono descritti i criteri per i diversi stadi della farmaco-resistenza.

Staging farmaco-resistenza secondo il modello di Thase and Rusch	
Stadio I	Fallimento di almeno 1 trial adeguato con un antidepressivo
Stadio II	Stadio I più fallimento di un trial adeguato con un antidepressivo appartenente ad una classe diversa rispetto a quello usato allo stadio I
Stadio III	Stadio II più fallimento di un trial adeguato con Triciclici
Stadio IV	Stadio III più fallimento di un trial adeguato con IMAO
Stadio V	Stadio IV più fallimento di un trattamento bilaterale con ECT

Tab. 3: Staging farmaco-resistenza secondo Thase and Rusch

Valutazioni psicometriche

A inizio trattamento, dopo 10 sedute e dopo 15 sedute sono state somministrate le seguenti scale psicometriche:

- Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)[70]
- Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)[115]
- Young Mania Rating Scale (YMRS)[116]

La **HAM-D** è attualmente considerata un parametro di riferimento indispensabile per qualsiasi studio sulla depressione. Nella versione originale era composta di 17 item, successivamente è stata adottata una forma a 21 item.

Gli item sono variamente valutati: alcuni (10) su di una scala a 5 punti (0-4), altri (2) su di una scala a 4 punti (0-3) ed i rimanenti (9) su una scala a 3 punti (0-2). I livelli di gravità sono, per la maggior parte degli item, abbastanza ben definiti.

Il cut-off di gravità può essere così schematizzato:

- ≥ 25 : depressione severa
- 18-24: depressione grave
- 8-17: depressione lieve
- ≤ 7 assenza di depressione

La scala secondo le precise indicazioni dell'autore non è uno strumento diagnostico e deve essere utilizzata solo dopo che la diagnosi di depressione sia stata posta, per evitare sovrapposizioni con altre patologie. Infatti la scala copre uno spettro sintomatologico

ampio, sovrapponendosi, ad esempio, all'area dei disturbi d'ansia.

La scala è adatta alla valutazione delle modificazioni della sintomatologia sotto trattamento e può essere impiegata, perciò, al pre- ed al post-trattamento.

La **HAM-A** è composta da 14 item ognuno dei quali indaga un cluster di sintomi (da 2 a 8) associati tra loro o per la loro natura o perché l'esperienza clinica indica che sono tra loro correlati. I diversi sintomi che compongono ciascun item sono indicati nel testo della scala.

L'analisi fattoriale ha consentito di estrarre due fattori, uno di Ansia Somatica, che comprende gli item da 7 a 13, ed uno di Ansia Psicica, formato dai primi 6 item e dal 14°.

Ciascun item è valutato su di una scala a 5 punti ("assente", "lieve", "moderato", "grave", "molto grave"). Il punteggio della scala può variare, pertanto, da 0 a 56. In realtà, il punteggio massimo è difficilmente osservato ed è perciò considerato più un punto di riferimento che un livello di gravità di uso pratico.

Un punteggio totale intorno a 18 è considerato patologico.

L'HAM-A è stata esplicitamente proposta per la valutazione del cambiamento e viene perciò utilizzata al pre-trattamento ed al post-trattamento.

La **YMRS** è una delle scale più utilizzate per la valutazione dei sintomi maniacali.

È una scala di 11 item che esplorano i sintomi chiave della mania (umore, attività motoria, disturbi quantitativi e formali del pensiero, la capacità critica, l'irritabilità, la libido, il sonno e l'atteggiamento gene-

rale), sintomi sono generalmente presenti per tutto il decorso della mania, dalle fasi più modeste a quelle più gravi.

La YMRS ricorda nella sua struttura l'HAM-D e, come quella, deve essere applicata da un clinico esperto. La valutazione della gravità si basa su quanto riferisce il paziente circa le proprie condizioni nelle ultime 48 ore e sull'osservazione del comportamento fatta dal clinico durante l'intervista (con una relativa priorità per quest'ultima).

La scala deve essere usata solo come uno strumento di valutazione quantitativa della mania e non come uno strumento diagnostico.

Analisi statistica

Inizialmente è stata effettuata un'analisi descrittiva del campione. Successivamente i due gruppi: responders e non-responders sono stati confrontati con test t di student per campioni indipendenti per valutare eventuali differenze nei punteggi ottenuti alle scale HAM-D, HAM-A e YMRS nei tre tempi. Il test t di student per campioni indipendenti è stato utilizzato anche per confrontare responders e non-responders per variabili cliniche e anagrafiche quantitative. Per le variabili cliniche categoriali invece i due gruppi sono stati confrontati con test χ^2 . Infine abbiamo utilizzato per il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti per confrontare i punteggi ottenuti nelle scale HAM-D, HAM-A e YMRS nei tre tempi tra *switchers* e *non-switchers*.

Il campione

Il campione comprende 41 soggetti destrimani diagnosticati come affetti da depressione maggiore unipolare o bipolare secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV TR (DSM-IV TR)[117]. Per quanto riguarda il genere i soggetti erano 22 maschi (53,66%) e 19 femmine (46,34%), con un'età media di $54,15 \pm 15,64$. Le altre caratteristiche cliniche del campione sono riassunte in Tab. 4 e Tab. 5.

Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto. I soggetti dovevano essere in grado di fornire il proprio consenso informato, il che significa che dovevano essere capaci di intendere liberamente e di porre eventuali domande. Dovevano avere più di 18 anni, non dovevano essere affetti da deficit cognitivi e non dovevano presentare un episodio psicotico in atto né una diagnosi di schizofrenia. Le informazioni sono state trasmesse ai pazienti da personale medico addestrato all'utilizzo della metodica rTMS e attraverso materiale informativo scritto. I dati erano accessibili solo da parte del personale sanitario coinvolto nella ricerca.

Per quanto riguarda le caratteristiche psicopatologiche e cliniche del campione sono state indagate con un'analisi descrittiva.

Materiali e Metodi

	Genere				Totale (N=41)	
	Maschio (N=22)		Femmina (N=19)			
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Età	50,6	16,9	58,2	13,4	54,1	15,6
Età di esordio	35,9	15,5	32,1	15,4	34,1	15,4
Episodi depressivi	3,7	2,9	5,6	3,5	4,6	3,3
Episodi mani/ipoman o misti	1,2	2,1	1,1	1,9	1,2	2,0
Durata episodio depr (settimane)	10,9	5,9	17,2	12,2	13,8	9,7
Ospedalizzazioni	,36	1,2	,79	1,6	,56	1,3
Tentativi di suicidio	,14	,47	,21	,63	,17	,54

Tab. 4: Caratteristiche cliniche e anagrafiche (quantitative)

		Genere		Totale (N=41)
		Maschio (N=22)	Femmina (N=19)	
		N (%)	N (%)	N (%)
Diagnosi	Depr Bipolare	9 (40,9)	7 (36,8)	16 (39,0)
	Depr Unipolare	13 (59,1)	12 (63,2)	25 (61,0)
Familiarità depressione	No	7 (31,8)	6 (31,6)	13 (31,7)
	Si	15 (62,8)	13 (68,4)	28 (68,3)
Familiarità suicidio	No	19 (86,4)	18 (94,7)	37 (90,3)
	Si	3 (13,6)	1 (5,3)	4 (9,7)
Terapia Elettro-convulsivante (anamnesi)	No	20 (90,9)	18 (94,7)	38 (92,7)
	Si	2 (9,1)	1 (5,3)	3 (7,3)
Stabilizzatori dell'umore	No	6 (27,3)	5 (26,3)	11 (26,8)
	Si	16 (72,7)	14 (73,7)	30 (73,2)
Antidepressivi	No	14 (63,6)	7 (36,8)	21 (51,2)
	Si	8 (36,4)	12 (63,2)	20 (48,8)
Antipsicotici atipici	No	19 (86,4)	13 (68,4)	32 (78,0)
	Si	3 (13,6)	6 (31,6)	9 (22)

Tab. 5: caratteristiche cliniche (categoriali)

Materiali e Metodi

		Genere		Totale
		Maschio	Femmina	
		N (%)	N (%)	N (%)
Numero sedute TMS	3	0	1 (5,3)	1 (2,4)
	9	0	1 (5,3)	1 (2,4)
	14	0	1 (5,3)	1 (2,4)
	15	21 (95,5)	16 (84,2)	37 (90,2)
	17	1 (4,5)	0	1 (2,4)
Totale		22 (100,0)	19 (100,0)	41 (100,0)

Tab. 6: Numero di sedute totali rTMS

Come si osserva dalla Tab. 6 la maggior parte dei soggetti (90,2%) ha eseguito le 15 sedute stabilite dal protocollo; dei 4 soggetti che hanno sviluppato l'episodio maniacale 3 sono stati costretti a interrompere prima del termine delle 15 sedute a causa della comparsa dei sintomi maniacali. Abbiamo infatti un soggetto che ha interrotto dopo 3 sedute, un altro che ha interrotto dopo 9 sedute e uno che ha interrotto dopo 14 sedute. Per un ultimo soggetto infine era stata programmata una 4° settimana di trattamento ed ha sviluppato l'episodio maniacale alla 17° seduta. È per questo che nell'analisi statistica la numerosità del campione non sarà sempre uniforme.

Quattro casi di switch maniacale

In questa tesi verranno presentati 4 di casi di switch maniacale verificatisi in corso di trattamento con rTMS a bassa frequenza a livello della DLPFC di destra.

Caso n. 1

C. N. di 36 anni. Coniugata con 2 figlie di 3 e 6 anni. Anamnesi positiva per anoressia nella tarda adolescenza. Intervento di mastoplastica additiva a 22 anni. Ha lavorato in televisione per alcuni anni. Attualmente lavora per l'attività commerciale di famiglia. Anamnesi familiare positiva per disturbo dell'umore: madre in trattamento con sali di litio. Umore tendenzialmente instabile. Sindrome premestruale di moderata intensità. Nel postpartum dopo la prima gravidanza riferisce di aver attraversato un "periodo difficile" che si è però risolto spontaneamente senza l'assunzione di farmaci. Nel giugno 2011 episodio depressivo con sintomi ansiosi trattato dal medico di medicina generale con Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI), dopo circa tre mesi di terapia la paziente ha interrotto la terapia perché non la riteneva efficace. Nel novembre 2011 si è rivolta all'Istituto di Neuroscienze di Firenze per una prima visita. Il sintomo principale lamentato dalla paziente era la cefalea a carattere muscolo-tensivo. La paziente era molto ansiosa, moderatamente depressa e solo occasionalmente irritabile. Altri sintomi lamentati erano: insonnia iniziale,

difficoltà di concentrazione e iporessia. Sin dalla prima visita la paziente ha dichiarato che avrebbe accettato solo trattamenti che non comportavano incremento ponderale, avendo una madre affetta da Disturbo Bipolare, sapeva infatti che molti psicofarmaci sono gravati da tale effetto collaterale. Abbiamo quindi deciso di utilizzare la rTMS in associazione a basse dosi di psicofarmaci. La paziente è stata trattata con rTMS a bassa frequenza a livello della DLPFC di destra in associazione a terapia psicofarmacologica con Topiramato 50 mg/die e Valproato 300 mg/die. A inizio trattamento i punteggi ottenuti dalla paziente ai test psicometrici erano i seguenti: HAM-D 16 (depressione lieve); HAM-A 29 (elevati livelli di ansia); YMRS 11 (assenza di mania). La paziente ha eseguito il trattamento rTMS per 2 settimane consecutive (10 sedute complessive) presentando un iniziale miglioramento del tono dell'umore, una riduzione dei livelli d'ansia e un miglioramento della qualità del sonno. Dopo circa 6 sedute il dosaggio di valproato era stato aumentato a 600 mg/die. Assumeva regolarmente la terapia orale senza lamentare effetti collaterali. Alla 10° seduta i punteggi ottenuti dalla paziente ai test psicometrici erano i seguenti: HAM-D 9 (assenza di depressione); HAM-A 15; YMRS 11. La paziente fu poi costretta a interrompere le sedute per circa 10 giorni a causa di impegni lavorativi. Dopo tale periodo la paziente ha ripreso il trattamento per effettuare le ultime cinque sedute. In quest'ultima settimana di trattamento la paziente iniziò a presentare alcuni sintomi di elevazione del tono dell'umore: era più loquace, l'abbigliamento era più vistoso, faceva numerosi acquisti sia per se stessa che per gli altri.

Il dosaggio di valproato è stato aumentato a 900 mg/die e si è deciso di proseguire fino alla 15° seduta. La paziente viveva a 150 km da Firenze e nelle settimane di trattamento alloggiava in albergo a Firenze lontano dai familiari. Durante il soggiorno a Firenze aveva conosciuto un giovane extracomunitario di 24 anni con il quale aveva iniziato una relazione. Alla penultima seduta la paziente non si è presentata e siamo stati informati dai familiari che li aveva contattati dicendo che stava bene ma che aveva bisogno di stare lontano da casa per alcuni giorni senza dare altre spiegazioni. A seguito di questa comunicazione non era più stata reperibile per quasi 24 ore. Arrivati a Firenze i familiari sono riusciti a rintracciarla e la hanno portata all'Istituto di Neuroscienze. La paziente si presentava irritabile, a tratti aggressiva, irrequieta, il contenuto del pensiero era grandioso, il flusso delle idee accelerato, negava la presenza di malattia e la necessità di un trattamento, riferiva di non aver dormito nelle ultime notti ma di sentirsi ugualmente bene. Sosteneva che l'unica cosa di cui aveva bisogno era di stare con il nuovo compagno. Alla YMRS compilata dal clinico in quel momento la paziente totalizzava un punteggio di 24 (stato maniacale). Alla proposta di un ricovero per impostare una nuova terapia reagì in modo aggressivo, dopo un lungo colloquio accettò di assumere 10 mg di olanzapina orodispersibile. Dopo avere assunto la terapia la paziente si presentò più collaborativa ed accettò il ricovero.

Materiali e Metodi

Caso n. 1			
Genere	Femminile		
Età	36		
Età di esordio	20		
Durata episodio (settimane)	5		
Diagnosi	Depressione unipolare		
Comorbilità	Anoressia adolescenza	nervosa in	tarda
Episodi depressivi	2		
Episodi maniacali, ipomaniacali o misti	0		
Sindrome premestruale	sì		
Disturbo umore nel post-partum	sì		
Ospedalizzazioni	0		
Tentativi di suicidio	0		
Familiarità positiva per depressione	sì (Disturbo Bipolare)		
Familiarità positiva per condotte suicidarie	no		
Terapia elettroconvulsivante	no		
Stabilizzanti (in corso di terapia rTMS)	sì		
Antidepressivi (in corso di terapia rTMS)	no		
Antipsicotici atipici (in corso di terapia rTMS)	no		
Sedute totali rTMS	14		

Tab. 7: Riassunto caratteristiche cliniche caso n. 1

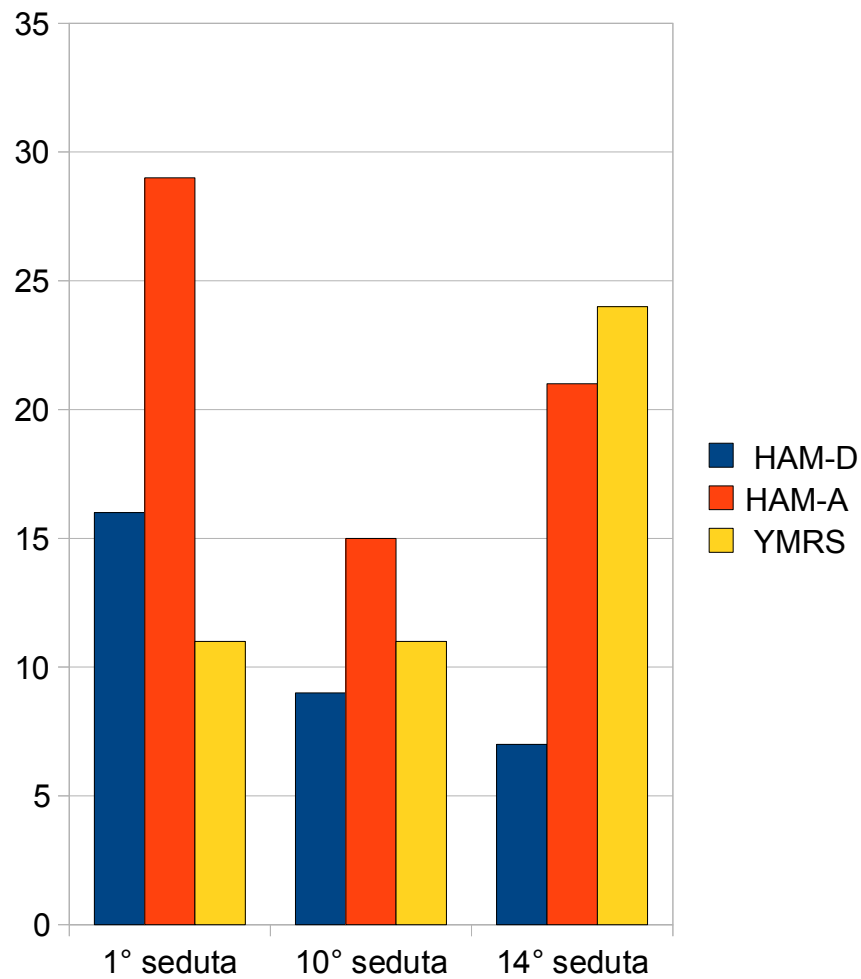


Grafico 1: Caso n. 1, variazione punteggi scale psicometriche durante il trattamento rTMS

In questo caso lo switch maniaco potrebbe essere attribuibile al trattamento rTMS ma l'episodio maniaco potrebbe anche essere considerato espressione del naturale decorso della malattia. La paziente è al primo episodio maniaco, ma la familiarità positiva per Disturbo Bipolare I e la sostanziale instabilità del tono dell'umore ci fanno col-

locare la paziente all'interno dello spettro bipolare[118]. È inoltre probabile che nell'adolescenza, in presenza del Disturbo Alimentare, l'alterazione del tono dell'umore sia stata trascurata. In associazione alla rTMS la paziente assumeva stabilizzatori del tono dell'umore (Valproato e Topiramato) che dovrebbero proteggere contro lo switch maniacale[119] [120], è vero però che la paziente non era ricoverata ed assumeva in modo autonomo la terapia, esiste quindi la possibilità che non assumesse regolarmente i farmaci. La paziente in quel periodo era lontana da casa e veniva meno anche la possibilità di chiedere la collaborazione dei familiari nel gestire la somministrazione della terapia alla paziente. Altro elemento importante è il fatto che la paziente abbia sviluppato l'episodio maniacale dopo un iniziale miglioramento e un periodo di interruzione della stimolazione magnetica di circa 10 giorni. Nei casi di switch maniacale indotto da rTMS presentati in letteratura, l'interruzione del trattamento comporta solitamente una rapida attenuazione dei sintomi maniacali[99] [110]. Si può quindi ipotizzare che la paziente a seguito dell'iniziale miglioramento, abbia deciso di sospendere la terapia farmacologica contestualmente all'interruzione della stimolazione magnetica e che quindi l'episodio sia da attribuire più alla sospensione della terapia farmacologica che alla rTMS. Si pone quindi in questo caso, come sempre nella terapia del disturbo bipolare, il problema dell'adesione al trattamento e della necessità di interventi psicoeducazionali rivolti ai familiari al fine di avere la loro collaborazione nella gestione del paziente.

Caso n. 2

L. B. 46 anni. Albergatore. Non è coniugato, vive solo. Il paziente si è rivolto all'Istituto di Neuroscienze nel novembre 2011 inviato da una collega psichiatra con la richiesta di effettuare la Stimolazione Magnetica Transcranica per episodio depressivo farmaco-resistente. I sintomi lamentati erano marcata depressione del tono dell'umore, anedonia, abulia, anergia, sonnolenza diurna, intolleranza al freddo, difficoltà di concentrazione. Marcate variazioni circadiane con risveglio difficilissimo e miglioramento pomeridiano, seguito un nuovo peggioramento al momento di coricarsi con pensieri depressivi (pensieri di morte a carattere ossessivo). In comorbilità con il disturbo dell'umore il paziente presenta un Disturbo Ossessivo-Compulsivo con rituali scaramantici che sono causa di forte stress per il paziente e un Disturbo del Comportamento Alimentare non altrimenti specificato caratterizzato da periodiche abbuffate, emotinal eating e craving per i carboidrati. Le abbuffate sono vissute dal paziente come l'unica reale fonte di gratificazione. Obesità con un BMI di 30 (Peso: 105 kg; Altezza: 1,87 m). Russamento e Sindrome da Apnee Notturme.

Anamnesi patologica remota.

All'età di 4 mesi meningite. Ipersonnia fin dall'infanzia. Dislessia, disturbo dell'attenzione e difficoltà scolastiche. Ipotiroidismo in terapia sostitutiva e ipotestosteronemia con sostanziale assenza di interesse sessuale. L'assunzione di testosterone non ha avuto alcun esito. L'endocrinologo che lo segue ipotizza un danno ipofisario conseguente

alla meningite che spiegherebbe le attuali alterazioni endocrine.

Familiarità positiva in linea paterna per depressione e ansia.

La terapia prescritta dalla collega inviante e che stava assumendo al momento della prima visita era la seguente: Bupropione 900 mg/die; Paroxetina 20 mg/die; Venlafaxina 150 mg/die; Pramipexolo 0,36 mg/die; Lamotrigina 100 mg/die; Valproato di sodio 300 mg/die; Litio carbonato 600 mg/die; Levotiroxina sodica 50 mcg/die.

Il programma terapeutico consisteva in una semplificazione della terapia farmacologica con graduale sospensione degli antidepressivi utilizzati fino a quel momento e inserimento di agomelatina a 25 mg/die al fine di regolarizzare il ritmo sonno-veglia. I test effettuati (CPT) avevano inoltre evidenziato un quadro di deficit dell'attenzione per il quale è stata utilizzata Atomoxetina a 25 mg/die. In associazione alla terapia farmacologica abbiamo trattato il paziente con rTMS a bassa frequenza a livello della DLPFC di destra.

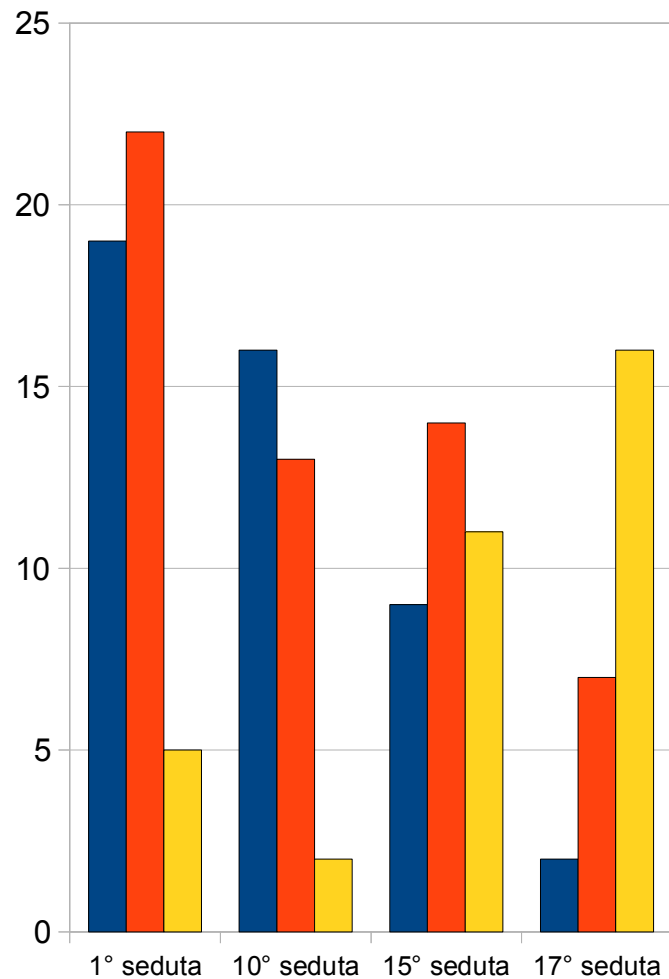
A inizio trattamento i punteggi ottenuti dal paziente ai test psicometrici erano i seguenti: HAM-D 19 (depressione moderata); HAM-A 22 (elevati livelli di ansia); YMRS 5 (assenza di mania). Dopo 2 settimane di trattamento i punteggi erano i seguenti: HAM-D 16 (depressione lieve); HAM-A 13 (ansia lieve); YMRS 2 (assenza di mania). Al termine delle dieci sedute si evidenziava un certo miglioramento ma erano ancora presenti sintomi residui, abbiamo quindi deciso di effettuare una terza settimana di trattamento. Il paziente mostrava molta fiducia nel trattamento apprezzandone soprattutto gli effetti cognitivi. Il paziente aveva infatti mostrato un discreto miglioramento nelle prove

neuropsicologiche, ovvero nel test di Corsi che valuta la memoria visuo-spaziale e nella fluenza verbale. Dopo 15 sedute di rTMS i punteggi erano i seguenti: HAM-D 9 (assenza di depressione); HAM-A 14 (ansia lieve); YMRS 11 (assenza di mania). Al termine delle 15 sedute di rTMS il paziente riferiva un netto miglioramento del tono dell'umore, una significativa riduzione dei livelli di ansia, minor sonnolenza diurna, un significativo miglioramento della capacità di concentrazione e un incremento dell'interesse sessuale, mai osservato neppure in corso di terapia con testosterone. Incoraggiati dai risultati ottenuti e dalla sostanziale assenza di sintomi indicativi di un viraggio ipomaniacale, abbiamo programmato una quarta settimana di trattamento. Alla seconda seduta di rTMS nella quarta settimana di terapia abbiamo deciso di interrompere il trattamento perché il paziente, seppur riferendo di non essere mai stato così bene, lamentava aumento dell'irritabilità e peggioramento della qualità del sonno con insonnia intermedia. Alla YMRS effettuata alla 17° seduta di rTMS il paziente ha totalizzato un punteggio di 16 (ipomania). Abbiamo quindi deciso di interrompere la terapia di stimolazione, aggiungendo alla terapia farmacologica un basso dosaggio di Pregabalin (75 mg) per migliorare la qualità del sonno. Tale intervento è stato sufficiente a ripristinare lo stato di eutimia.

Materiali e Metodi

Caso n. 2	
Genere	Maschile
Età	46
Età di esordio	17
Durata episodio (settimane)	20
Diagnosi	Depressione unipolare
Comorbidità	Disturbo Ossessivo-Compulsivo
Episodi depressivi	10
Episodi maniacali, ipomaniacali o misti	0
Ospedalizzazioni	0
Tentativi di suicidio	0
Familiarità positiva per depressione	sì
Familiarità positiva per condotte suicidarie	no
Terapia elettroconvulsivante	no
Stabilizzanti (in corso di terapia rTMS)	sì
Antidepressivi (in corso di terapia rTMS)	sì
Antipsicotici atipici (in corso di terapia rTMS)	no
Sedute totali rTMS	17

Tab. 8: Riassunto caratteristiche cliniche caso n.2



*Grafico 2: Caso n. 2, variazione punteggi scale
psicometriche durante il trattamento rTMS*

In questo caso ci troviamo di fronte a un paziente con un Disturbo Depressivo Maggiore resistente ai farmaci. Tra i casi di switch qui presentati è questo l'unico in cui non vi è alcun indice di bipolarità. Il paziente ha infatti assunto contemporaneamente antidepressivi di diverse classi e ad alti dosaggi senza mai mostrare segni di elevazione del tono dell'umore. Gli stabilizzatori dell'umore (lamotrigina, valproato

di sodio e litio) che il paziente assumeva erano stati inseriti dalla collega che lo seguiva precedentemente come augmentation della terapia antidepressiva. Il litio in questo caso trovava una sua indicazione come prevenzione dei gesti autolesivi[121], gesti che il paziente non aveva mai compiuto ma che erano stati presenti nell'ideazione del paziente. Il viraggio è stato di lieve entità, ha comportato un'ipomania che si è risolta nell'arco di pochi giorni con la semplice interruzione del trattamento e l'inserimento di un nuovo stabilizzatore a basso dosaggio. Tuttavia ci è sembrato un caso interessante perché lo switch è avvenuto nonostante la riduzione dei farmaci antidepressivi e in presenza di una terapia stabilizzante. L'unico antidepressivo che il paziente assumeva e che era stato introdotto pochi giorni prima di iniziare il trattamento rTMS era l'agomelatina, ma si è osservata una risoluzione dell'episodio ipomaniacale con l'interruzione delle sedute rTMS e senza sospendere l'antidepressivo. Un altro fattore a cui si potrebbe attribuire lo switch in questo caso è l'introduzione della atomoxetina, altro elemento nuovo nella terapia di questo paziente, tuttavia i casi di viraggio maniacale indotto da Atomoxetina sembrano essere piuttosto rari anche quando usata in pazienti bipolari[122] [123]. Dobbiamo inoltre segnalare che l'atomoxetina era in quella fase sottodosata per il nostro paziente, egli infatti pesava 105 kg e ne assumeva 25 mg/die mentre la dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg per kg/die. Infine i sintomi ipomaniacali sono scomparsi pur mantenendo l'atomoxetina in terapia, successivamente il paziente ha assunto dosaggi maggiori (60 mg/die) senza mai dare segni di elevazione del tono dell'umore.

Caso n. 3

C.P. 48 anni. Coniugata, un figlio di 12 anni. Casalinga. Si rivolge all'Istituto di Neuroscienze nel Gennaio 2012 su consiglio dello specialista psichiatra.

Anamnesi familiare positiva in linea materna per disturbo dell'umore. Da 10 anni oscillazioni del tono dell'umore e abuso di alcol e benzodiazepine come autoterapia. Brusca alternanza tra periodi di buon compenso psicopatologico nei quali non assume alcol e gravi episodi depressivi o stati misti attenuati caratterizzati da umore depresso con clinofilia e scarsa cura di sé, irritabilità ed elevati livelli d'ansia per i quali ricorre ad alcol e benzodiazepine. Andamento stagionale del disturbo dell'umore con peggioramento nei mesi estivi. Sindrome premestruale di moderata intensità. Non riferisce alterazioni dell'umore significative nel postpartum.

Forte fumatrice (circa 40 sigarette al giorno).

La paziente indica come fattore scatenante del disturbo uno specifico evento traumatico: una sera d'estate di 10 anni prima si trovava al luna-park insieme al marito e al figlio che allora aveva 2 anni e mezzo. Il figlio si allontana e lo ritrovano solo dopo mezz'ora. Tutt'ora rivive con forte ansia quell'episodio immaginandone tutte le possibili conseguenze negative.

Negli anni ha seguito numerose terapie psicofarmacologiche con risultati parziali. Ricorda una buona risposta alla Lamotrigina ma non sa riferire il motivo dell'interruzione di questa terapia.

Riferita comparsa di sintomi psicotici in seguito all'assunzione di clomipramina.

Da anni segue inoltre una psicoterapia ad indirizzo psicoanalitico.

Al momento della prima visita si trovava in una fase depressiva insorta in modo repentino circa 1 settimana prima a seguito di problemi familiari legati alla gestione della madre anziana. La terapia che stava seguendo e iniziata circa 3 mesi prima era la seguente: Litio carbonato 600 mg/die; Bupropione 150 mg/die; Delorazepam 2 mg/die.

Abbiamo deciso di trattare la paziente con rTMS a bassa frequenza a livello di DLPFC di destra programmando una graduale riduzione delle benzodiazepine e coinvolgendo il marito (medico odontoiatra) per attuare e una completa astensione dall'alcol. Alla terapia che la paziente stava assumendo abbiamo aggiunto Gabapentin 600 mg/die per contrastare gli effetti della riduzione delle benzodiazepine e dell'astensione dall'alcol.

A inizio trattamento i punteggi ottenuti dalla paziente ai test psicometrici erano i seguenti: HAM-D 28 (depressione grave); HAM-A 18 (presenza di ansia); YMRS 0 (assenza di mania).

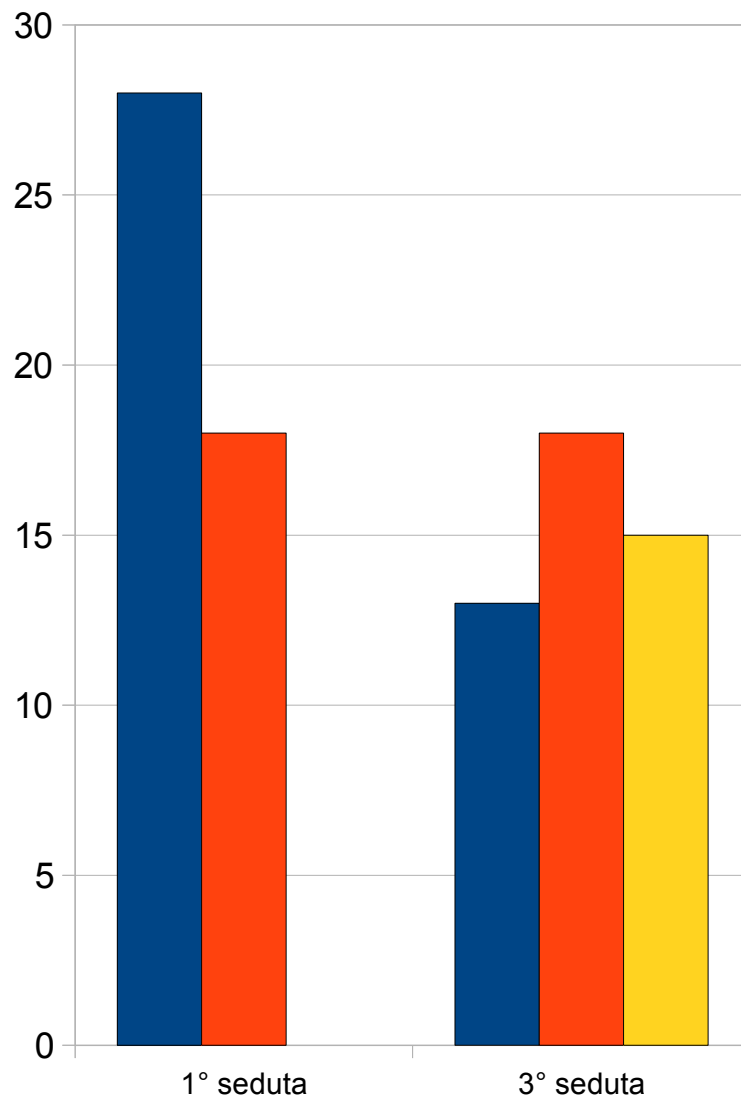
Dopo solo 3 sedute di rTMS la paziente ha virato verso un grave stato misto con marcata irritabilità, agitazione, insonnia e aggressività. Il punteggio alla YMRS era in quella fase di 15 (ipomania).

Abbiamo quindi deciso di sospendere la terapia di stimolazione, di eliminare il Bupropione dalla terapia farmacologica e di indirizzare la paziente al ricovero ospedaliero.

Materiali e Metodi

Caso n. 3	
Genere	Femminile
Età	48
Età di esordio	38
Durata episodio (settimane)	2
Diagnosi	Depressione bipolare
Comorbidità	Abuso di alcol
Episodi depressivi	6
Episodi maniacali, ipomaniacali o misti	1 (in corso di terapia con clomipramina)
Sindrome premestruale	sì
Disturbo umore nel post-partum	sì
Ospedalizzazioni	1
Tentativi di suicidio	0
Familiarità positiva per depressione	sì
Familiarità positiva per condotte suicidarie	no
Terapia elettroconvulsivante	no
Stabilizzanti (in corso di terapia rTMS)	sì
Antidepressivi (in corso di terapia rTMS)	sì
Antipsicotici atipici (in corso di terapia rTMS)	no
Sedute totali rTMS	3

Tab. 9: Riassunto caratteristiche cliniche caso n.3



*Grafico 3: Caso n. 3, variazione punteggi scale
psicometriche durante il trattamento rTMS*

In questo caso la paziente è affetta da un Disturbo Bipolare di tipo II in comorbidità con alcolismo. La paziente non ha mai avuto episodi maniacali spontanei ma viene riportato un episodio psicotico indotto da clomipramina e numerosi stati misti attenuati. La comorbidità tra disturbo bipolare e alcolismo è ampiamente documentata in letteratu-

ra, si stima che circa il 50% dei pazienti bipolari manifesti abuso o dipendenza da alcol[124] .

La comparsa di sintomi ipomaniacali dopo solo 3 sedute di rTMS farebbe propendere più per un'evoluzione naturale del disturbo, anche se i casi di switch maniacale indotto da rTMS riportati in letteratura si sono verificati in un arco temporale che va dalla prima seduta[109] fino ad un massimo di 1 settimana dopo la fine del trattamento[106]. Sembrerebbe da escludere un effetto della terapia farmacologica, in quanto la paziente stava già assumendo da circa 3 mesi 150 mg/die di Bupropione senza apparenti segni di elevazione del tono dell'umore, le modificazioni da noi apportate consistevano solo nell'aggiunta di uno stabilizzatore dell'umore (Gabapentin). Infine non va esclusa un'iterazione dell'alcol sugli effetti della rTMS e dell'antidepressivo.

Caso n. 4

C.N. 47 anni, nubile, non lavora. Si è rivolta all'Istituto di Neuroscienze nel febbraio 2012 su consiglio dello psichiatra curante per effettuare un trattamento con rTMS. La paziente presenta una grave forma di Disturbo Bipolare I in comorbilità con Disturbo Ossessivo-Compulsivo con ossessioni a carattere religioso. Familiarità positiva in linea paterna per Disturbo dell'Umore e suicidio. L'esordio del disturbo risale all'età di 19 aa nel corso di una vacanza con amici dopo l'esame di maturità, in quell'occasione sviluppò un episodio maniacale con sintomi psicotici (idee di riferimento e persecuzione). Fino a quel momento la paziente aveva goduto di buona salute, aveva avuto una vita ricca di relazioni sociali e risultati soddisfacenti negli studi e nello sport che svolgeva a livello agonistico (atletica). All'età di 24 anni era stata sottoposta a Terapia Elettroconvulsivante con buon esito.

Il disturbo aveva avuto un andamento ingravescente: se nei primi anni gli episodi acuti (sia depressivi che maniacali) si alternavano a fasi di benessere relativamente lunghe, negli ultimi 2 anni si erano resi necessari numerosi ricoveri sia in regime ordinario sia in regime di Trattamento Sanitario Obbligatorio (TSO) con minimi miglioramenti ma senza il raggiungimento dello stato di eutimia. La paziente ha compiuto 2 tentativi di suicidio per ingestione di farmaci di cui uno nell'ultimo anno. I familiari riferivano di una scarsa adesione alle terapie farmacologiche. La maggior parte dei farmaci assunti nel corso degli anni avevano avuto risultati solo parziali. Sia la paziente che i familia-

ri riferivano una buona risposta al trattamento con Aripiprazolo.

Al momento della prima visita la paziente presentava uno stato depressivo seppur in presenza di elementi contropolari quali loquacità, iperattività e idee di riferimento parzialmente criticate. Erano inoltre presenti ossessioni e compulsioni a carattere religioso.

La terapia che stava assumendo era la seguente: Valproato di sodio 3750 mg/die; Zuclopentixolo 100 mg/die; Levomepromazina 200 mg/die; Litio carbonato 450 mg/die; Fluvoxamina 200 mg/die.

Decidiamo di trattare la paziente con rTMS a bassa frequenza (1 Hz) a livello della DLPFC di destra per un massimo di 10 sedute monitorando attentamente lo stato della paziente. Da un punto di vista farmacologico programiamo l'inserimento di Aripiprazolo con una graduale riduzione dei neurolettici.

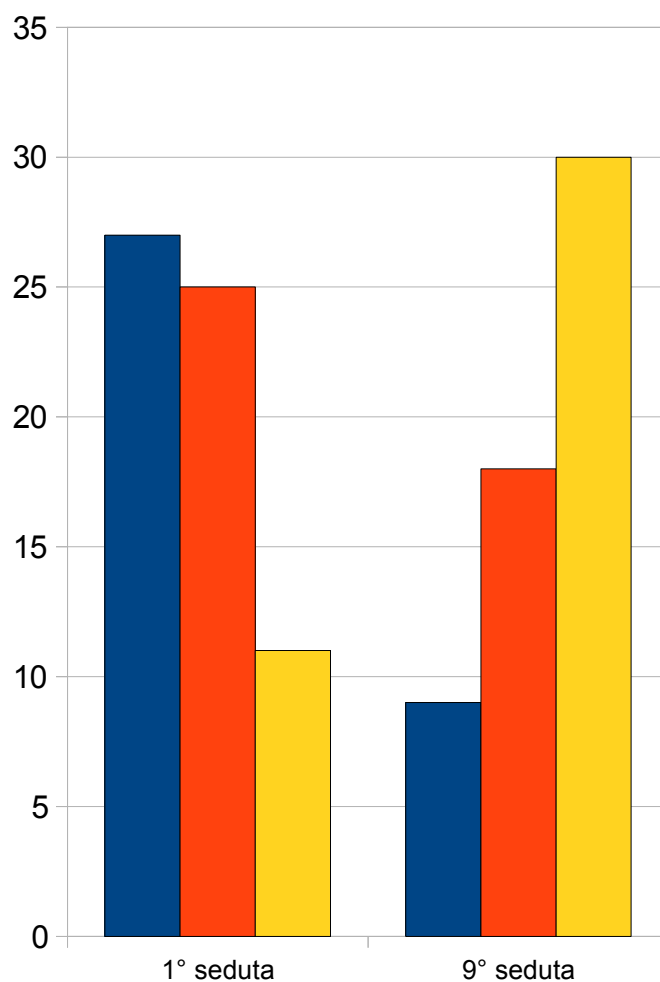
A inizio trattamento i punteggi ottenuti dalla paziente ai test psicometrici erano i seguenti: HAM-D 27 (depressione grave); HAM-A 25 (elevati livelli di ansia); YMRS 11 (assenza di mania). Durante le prime 7 sedute la paziente e i familiari riferivano un graduale miglioramento del tono dell'umore. A partire dalla ottava seduta la paziente ha cominciato a presentare sintomi ipomaniacali quali logorrea, iperattività, insonnia, tendenza a fare molti acquisti sia per se stessa che per gli altri. Dalla nona seduta la paziente ha avuto un franco viraggio maniacale con irritabilità e comportamenti aggressivi e inadeguati al contesto. Il punteggio totalizzato alla YMRS in tale fase era di 30. Le modifiche della terapia farmacologia (aumento dell'aripiprazolo e sospensione della fluvoxamina) non avevano modificato il quadro si è

Materiali e Metodi

reso quindi necessario il ricovero ospedaliero.

Caso n. 4	
Genere	Femminile
Età	46
Età di esordio	19
Durata episodio (settimane)	24
Diagnosi	Depressione Bipolare
Comorbilità	Disturbo Ossessivo-Compulsivo
Episodi depressivi	10
Episodi maniacali, ipomaniacali o misti	6
Sindrome premestruale	sì
Ospedalizzazioni	6
Tentativi di suicidio	2
Familiarità positiva per depressione	sì (Disturbo Bipolare)
Familiarità positiva per condotte suicidarie	sì
Terapia elettroconvulsivante	sì
Stabilizzanti (in corso di terapia rTMS)	sì
Antidepressivi (in corso di terapia rTMS)	sì
Antipsicotici atipici (in corso di terapia rTMS)	sì
Sedute totali rTMS	9

Tab. 10: Riassunto caratteristiche cliniche caso n.4



*Grafico 4: Caso n. 4, variazione
punteggi scale psicometriche
durante il trattamento rTMS*

In questo caso il viraggio maniaco potrebbe essere attribuito ad un insieme di fattori concomitanti quali la rTMS, la riduzione dei neurolettici e l'antidepressivo. Si tratta di un caso estremamente grave di Disturbo Bipolare come indicato dall'esordio precoce, dall'elevato numero di episodi sia depressivi che maniacali o misti, dalla presenza

Materiali e Metodi

psicosi in anamnesi, dai tentativi di suicidio, dalla mancata risposta alla terapia farmacologica e dalla familiarità positiva per Disturbo Bipolare e suicidio. La paziente assumeva da molti mesi Fluvoxamina 200 mg/die come anti-ossessivo che probabilmente aveva contribuito a rendere l'umore instabile. Forse sarebbe stato più opportuno interrompere il trattamento con l'antidepressivo prima di iniziare la terapia con rTMS e la riduzione dei neurolettici.

RISULTATI

- Obiettivo 1. Valutare l'efficacia della rTMS nel trattamento della depressione farmaco-resistente sull'intero campione.

Sono stati confrontati la gravità della sintomatologia depressiva (HAM-D), i livelli di ansia (HAM-A) e la sintomatologia maniacale (YMRS) nel passare dal T0 (baseline) a T2 (fine trattamento) utilizzando il test t di Student per campioni appaiati.

	N	Media	DS	t	df	p
HAM-D 0	39	23,26	3,95	12,32	38	<.000
HAM-D 2	39	12,05	5,88			
HAM-A 0	39	18,62	7,10	7,51	38	<.000
HAM-A 2	39	11,59	5,35			
YMRS 0	40	3,30	3,80	- ,71	39	,481 (NS)
YMRS 2	40	3,83	5,20			

Tab. 11: Confronto fra T0 e T2 (t di Student per campioni appaiati)

Come si può notare dalla Tab. 11 nel passaggio tra T0 e T2 i punteggi medi totalizzati dai soggetti indicano un miglioramento significativo nella gravità della sintomatologia depressiva valutata con la HAM-D ($t(38)=12,32$; $p<.000$) e nei livelli di ansia valutati con la HAM-A ($t(38)=7,51$; $p<.000$) , senza che si verifichi un incremento della sintomatologia maniacale, i punteggi alla YMRS rimangono infatti sostanzialmente invariati ($t(39)=-,71$; $p<.481$) .

Risultati

- Obiettivo n. 2. Definendo come responders i pazienti in cui a termine delle 15 sedute si osservava un riduzione del punteggio HAM-D superiore al 50%, abbiamo suddiviso l'intero campione in due gruppi — responders e non-responders —, e abbiamo confrontato nei due gruppi l'andamento delle scale psicometriche nei tre tempi.

		Genere		Totale
		Maschio	Femmina	
		N (%)	N (%)	N (%)
Risposta alla TMS	Non- responders	11 (50,0)	8 (42,1)	19 (46,3)
	Responders	11 (50,0)	11 (57,9)	22 (53,7)
Totale		22 (100,0)	19 (100,0)	41 (100,0)

Tab. 12: Risposta alla rTMS

Il 53,7% del campione è risultato essere responder al trattamento rTMS, tra i maschi abbiamo un 50% di responders e tra le femmine un 57,9%, con test χ^2 tale differenza non risulta essere significativa ($\chi^2_{(1)}=,256;p=,613$).

Con test t di Student per campioni indipendenti abbiamo confrontato i due gruppi (responders vs non-responders) sulla base dei punteggi ottenuti alle scale psicometriche (HAM-D, HAM-A e YMRS) nei tre tempi T0 (baseline), T1 (dopo 10 sedute), T2 (fine trattamento: dopo 15 sedute).

Risultati

	Risposta alla TMS	N	Media	DS	t	df	p
HAM-D 0	Non-resp	19	23,53	4,31	,093	39	,926 (NS)
	Resp	22	23,41	3,74			
HAM-D 1	Non-resp	19	18,95	4,12	5,132	39	<,000
	Resp	22	12,45	3,97			
HAM-D 2	Non-resp	19	16,89	4,03	8,428	32,2	<,000
	Resp	20	7,45	2,84			

Tab. 13: Confronto fra responders e non responders nei punteggi alla HAM-D ottenuti nei 3 tempi

Per la sintomatologia depressiva i due gruppi non differiscono al T0 evidenziando un livello simile di depressione ($t_{(39)}=.093$; $p=.926$), mentre differiscono nelle valutazioni effettuate a T1 ($t_{(39)}=5,132$; $p<.000$) e T2 ($t_{(32,2)}=8,428$; $p<.000$). Il dato evidenzia una progressiva riduzione della sintomatologia depressiva nel gruppo dei responders (vedi Tab. 13).

	Risposta alla TMS	N	Media	DS	t	df	p
HAM-A 0	Non-resp	19	19,53	7,83	,651	39	,519 (NS)
	Resp	22	18,09	6,29			
HAM-A 1	Non-resp	19	16,58	5,83	3,064	39	<,004
	Resp	22	11,59	4,58			
HAM-A 2	Non-resp	19	14,58	4,79	4,019	37	<,000
	Resp	20	8,75	4,27			

Tab. 14: Confronto fra responders e non responders nei punteggi alla HAM-A ottenuti nei 3 tempi

Risultati

Anche per la sintomatologia ansiosa i due gruppi non differiscono al T0 evidenziando un livello simile di ansia ($t_{(39)}=.651$; $p=.519$), mentre differiscono nelle valutazioni effettuate a T1 ($t_{(39)}=3,064$; $p<.004$) e T2 ($t_{(37)}=4,019$; $p<.000$). Il dato evidenzia una progressiva riduzione della sintomatologia ansiosa nel gruppo dei responders (vedi Tab. 14).

	Risposta alla TMS	N	Media	DS	t	df	p
YMRS 0	Non-resp	19	3,26	3,96	-,335	39	,739 (NS)
	Resp	22	3,68	4,02			
YMRS 1	Non-resp	19	2,42	3,15	-1,023	39	,313 (NS)
	Resp	22	4,18	6,90			
YMRS 2	Non-resp	19	2,53	3,36	-1,529	38	,135 (NS)
	Resp	21	5,00	6,28			

Tab. 15: Confronto fra responders e non responders nei punteggi alla YMRS ottenuti nei 3 tempi

Per quanto riguarda la sintomatologia maniacale non esiste differenza tra gruppo dei responders e dei non responders nei punteggi ottenuti alla YMRS nei tre tempi: T0 ($t_{(39)}=-,335$; $p=.739$), T1 ($t_{(39)}=-1,023$; $p=.313$) e T2 ($t_{(38)}=-1,529$; $p=.135$). Osservando le medie dei punteggi in tutte e tre le valutazioni il valore è inferiore al cut-off di 12 (il punteggio massimo è stato osservato nel gruppo dei responders a fine trattamento ed è pari a $5 \pm 6,28$), inoltre il fatto che nel gruppo dei responders non si assista ad un aumento della sintomatologia maniacale sta a indicare che mediamente la metodica rTMS porta ad un'attenuazione significativa della sintomatologia depressiva senza produrre sintomi maniacali/ipomaniacali (vedi Tab. 15).

Risultati

- Terzo obiettivo dello studio è confrontare responders e non responders sulla base di caratteristiche cliniche ed anagrafiche per evidenziare eventuali differenze tra i due gruppi.

Il gruppo dei Responders e quello dei Non-Responders sono stati confrontati sulla base di alcune variabili quantitative: età, durata dell'episodio depressivo, numero di episodi depressivi, numero di episodi maniacali, ipomaniacali o misti, età di esordio, numero di ospedalizzazioni e tentativi di suicidio, con un test t di Student per campioni indipendenti.

	Risposta	N	Media	DS	t	df	p
Età	Non-Resp	19	60,58	13,05	2,621	39	,012
	Resp	22	48,59	15,81			
Durata episodio	Non-Resp	19	14,16	11,69	,212	39	,833 (NS)
	Resp	22	13,50	8,05			
Episodi depressivi	Non-Resp	19	4,58	3,20	-,011	39	,991 (NS)
	Resp	22	4,59	3,49			
Episodi man/ipoman o misti	Non-Resp	19	1,16	2,00	-,037	39	,970 (NS)
	Resp	22	1,18	2,08			
Età di esordio	Non-Resp	19	37,84	15,99	1,459	39	,152 (NS)
	Resp	22	30,91	14,43			
Ospedalizzazioni	Non-Resp	19	,47	1,26	-,368	39	,751(NS)
	Resp	22	,64	1,52			
Tentativi di suicidio	Non-Resp	19	,11	,46	-,713	39	,480 (NS)
	Resp	22	,23	,61			

Tab. 16: Confronto tra Responders e Non-Responders per variabili quantitative (test t di Student per campioni indipendenti)

L'unica variabile per la quale tra i due gruppi esisteva una differenza statisticamente significativa era quella dell'età ($t_{(39)}=2,621$; $p=,012$) (vedi Tab. 16).

Risultati

Per le variabili categoriali i due gruppi sono stati confrontati con il test χ^2 di Pearson, ma come si può vedere in Tab. 17 nessuna correlazione raggiunge la significatività statistica.

		Risposta alla rTMS		Totale N=41 N (%)	χ^2	df	p
		Non-Resp N=19 N (%)	Resp N=22 N (%)				
Familiarità per depressione	No	8 (42,1)	5 (22,7)	13 (31,7)	1,768	1	,184
	Si	11 (57,9)	17 (77,3)	28 (68,3)			
Familiarità per suicidio	No	18 (94,7)	19 (86,4)	37 (90,2)	,812	1	,368
	Si	1 (5,3)	3 (13,6)	4 (9,8)			
TEC	No	18 (94,7)	20 (90,9)	38 (92,7)	,220	1	,639
	Si	1 (5,3)	2 (9,1)	3 (7,3)			
Stabilizzatori	No	6 (31,6)	5 (22,7)	11 (26,8)	,407	1	,524
	Si	13 (68,4)	17 (7,3)	30 (73,2)			
Antidepressivi	No	9 (47,4)	12 (54,5)	21 (51,2)	,210	1	,647
	Si	10 (52,6)	10 (45,5)	20 (48,8)			
Antipsicotici atipici	No	17 (89,5)	15 (68,2)	32 (78,0)	2,698	1	,100
	Si	2 (10,5)	7 (31,8)	9 (22,0)			

Tab. 17: Confronto fra Responders e Non-Responders per variabili categoriali

Risultati

I due gruppi sono stati confrontati per lo stadio della farmaco-resistenza secondo Thase and Rush[69] .

		Non-Resp	Resp	Totale
		N (%)	N (%)	N (%)
Stadio Farmaco-resistenza (Thase and Rush)	I	9 (47,4)	12 (54,5)	21 (51,2)
	II	6 (31,6)	6 (27,3)	12 (29,3)
	III	3 (15,8)	2 (9,1)	5 (12,2)
	IV	1 (5,3)	2 (9,1)	3 (7,3)
Totale		19 (100,0)	22 (100,0)	41 (100,0)

Tab. 18: Confronto fra Responders e Non-Responders su grado farmaco-resistenza secondo Thase and Rush.

Per quanto riguarda lo stadio della farmaco-resistenza, vista la caratteristica ordinale delle categorie utilizzate, il confronto tra responders e non-responders è stato effettuato con test non parametrico per campioni indipendenti (test U di Mann-Whitney). Il confronto effettuato non ha evidenziato differenze significative tra responders e non-responders ($U=196,00$; $Z=-,371$; $p=,711$). Pur trattandosi di un dato negativo, i pare un dato di notevole rilevanza che verrà analizzato nel dettaglio nella discussione.

- Un quarto obiettivo dello studio è valutare l'eventuale rischio di induzione di switch maniacale associato alla rTMS a bassa frequenza a livello della DLPFC di destra. Analizzando il sottogruppo degli eventuali switchers e confrontandolo con il resto del campione, per evidenziare eventuali caratteristiche che

Risultati

possono differire nei due gruppi.

Nel totale del campione i soggetti *switchers* sono risultati essere 4/11 (9,8%). Abbiamo osservato che tutti i 4 casi di switch fanno parte del gruppo dei responders e quindi 4/22 (18,2%).

Per valutare le caratteristiche del gruppo degli *switcher* e confrontarle con altri soggetti del campione, abbiamo preferito effettuare il confronto all'interno del gruppo dei responders (22) confrontando responders *switchers* (4/44) e responders *non-switchers* (18/22).

I confronti tra *switchers* e *non-switchers* verranno riportati solo a livello descrittivo perchè i due gruppi sono troppo sbilanciati come numerosità e i risultati non sarebbero statisticamente attendibili.

Risultati

	Switch	N	Media	DS
Età	Non-switch	18	49,61	17,250
	Switch	4	44,00	5,416
Durata episodio	Non-switch	18	13,67	7,685
	Switch	4	12,75	10,874
Episodi depressivi	Non-switch	18	4,06	3,280
	Switch	4	7,00	3,830
Episodi man/ipoman o misti	Non-switch	18	1,06	1,955
	Switch	4	1,75	2,872
Età di esordio	Non-switch	18	32,56	14,987
	Switch	4	23,50	9,747
Ospedalizzazioni	Non-switch	18	,39	1,037
	Switch	4	1,75	2,872
Tentativi di suicidio	Non-switch	18	,17	,514
	Switch	4	,50	1,000

Tab. 19: Confronto fra switchers e non switchers all'interno del gruppo dei responders per caratteristiche cliniche quantitative

Risultati

		Switch		Totale N=22 N (%)
		Non-Switch N=18	Switch N=4	
		N (%)	N (%)	
Familiarità per depressione	No	5 (27,8)	0	5 (22,7)
	Si	13 (72,2)	4 (100)	17 (77,3)
Familiarità per suicidio	No	16 (88,9)	3 (75,0)	19 (86,4)
	Si	2 (11,1)	1 (25,0)	3 (13,6)
TEC	No	17 (94,4)	3 (75,0)	20 (90,9)
	Si	1 (5,6)	1 (25,0)	2 (9,1)
Stabilizzatori	No	5 (27,8)	0	5 (22,7)
	Si	13 (72,2)	4 (100)	17 (77,3)
Antidepressivi	No	10 (55,6)	2 (50)	12 (54,5)
	Si	8 (44,4)	2 (50)	10 (45,5)
Antipsicotici atipici	No	12 (66,7)	3 (75,0)	15 (68,2)
	Si	6 (33,3)	1 (25,0)	7 (31,8)

Tab. 20: Confronto fra switchers e non switchers all'interno del gruppo dei responders per caratteristiche cliniche categoriali

Ad un semplice livello descrittivo si può osservare che il gruppo degli *switchers* rispetto ai *non-switchers* sembra avere un disturbo più grave con esordio più precoce ($23,50 \pm 9,747$ vs $32,56 \pm 14,98$), un maggior numero di episodi depressivi ($7,00 \pm 3,83$ vs $4,06 \pm 3,28$), un maggior numero di episodi maniacali/ipomaniacali o misti ($1,75 \pm 2,8$ vs $1,06 \pm 1,95$), un maggior numero di ospedalizzazioni ($1,75 \pm 2,87$ vs $39 \pm 1,03$) e un maggior numero di tentativi di suicidio ($,50 \pm 1,00$ vs $17 \pm ,51$). Infine l'età media degli *switchers* è minore ($44,00 \pm 5,41$ vs $49,61 \pm 17,25$). Per quanto riguarda le caratteristiche categoriali segnaliamo due dati netti: tutti gli *switchers* hanno familiarità positiva per depressione e tutti gli *switchers* sono in trattamento con

Risultati

stabilizzatori del tono dell'umore. Quest'ultimo dato potrebbe essere indicativo di una scarsa efficacia degli stabilizzatori del tono dell'umore nel prevenire lo switch in corso di trattamento con rTMS. Tale dato è in parte confermato dai dati presenti in letteratura[99]

	Switch	N	Media	DS	U	Z	p
HAM-D 0	Non-switch	18	23,22	3,750	31,500	-,386	,699
	Switch	4	24,25	4,113			
HAM-D 1	Non-switch	18	12,61	4,161	30,500	-,472	,637
	Switch	4	11,75	3,403			
HAM-D 2	Non-switch	18	7,39	2,973	18,000	,000	1,000
	Switch	2	8,00	1,414			
HAM-A 0	Non-switch	18	16,89	6,048	14,000	-1,882	,060
	Switch	4	23,50	4,655			
HAM-A 1	Non-switch	18	10,61	4,394	11,500	-2,106	,035
	Switch	4	16,00	2,449			
HAM-A 2	Non-switch	18	7,78	2,981	,500	-2,215	,027
	Switch	2	17,50	4,950			
YMRS 0	Non-switch	18	3,00	3,498	19,500	-1,443	,149
	Switch	4	6,75	5,315			
YMRS 1	Non-switch	18	1,89	2,026	7,000	-2,520	,012
	Switch	4	14,50	11,676			
YMRS 0	Non-switch	18	3,00	3,430	1000	-2,520	,007
	Switch	3	17,00	6,557			

Tab. 21: Confronto fra Switchers e Non-Switchers nelle scale HAM-D, HAM-A e YMRS nei tre tempi.

Il confronto tra switchers e non-switchers all'interno del gruppo dei responders sui punteggi medi ottenuti nelle scale HAM-D, HAM-A e YMRS è stato effettuato con test non parametrico per campioni indipendenti (test U di Mann-Whitney).

Il dato rilevante che si può ricavare dalla Tab. 10 è come gli *switchers*

Risultati

presentino maggior livelli d'ansia con un valore di p al limite significatività statistica già a T0 ($U=14,000$; $Z=-1,882$; $p=,60$), tale differenza tra i due gruppi raggiunge la significatività statistica al T1 ($U=11,500$; $Z=-2,106$; $p=,35$) e al T2 ($U=,500$; $Z=-2,215$; $p=,027$). Infine come atteso gli *switchers* hanno totalizzato punteggi medi più elevati alla YMRS a T1 ($U=7,000$; $Z=-2,520$; $p=,012$) e T2 ($U=1,000$; $Z=-2,699$; $p=,007$). Ma al T0 non c'era differenza tra i due gruppi nel punteggio alla YMRS ($U=19,500$; $Z=-1,443$; $p=,149$).

Nel nostro campione sembra quindi che gli elevati livelli di ansia ad inizio trattamento valutati con la HAM-A ($23,50 \pm 4,655$ negli *switchers* vs $16,89 \pm 6,048$ nei non *switchers*) possano associarsi ad un maggior rischio di switch, con una significatività maggiore rispetto ai sintomi maniacali a inizio trattamento valutati con la YMRS ($6,75 \pm 5,315$ negli *switchers* vs $3,00 \pm 3,498$ nei non-*switchers*).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio indicano che la rTMS a bassa frequenza a livello della DLPFC di destra è un trattamento efficace in un campione costituito da pazienti unipolari e bipolari in fase depressiva, con depressione farmaco-resistente. Come già riportato nell'introduzione, gli studi presenti in letteratura sull'efficacia e la tollerabilità della rTMS nel trattamento della depressione bipolare sono scarsi e con campioni ridotti. Il nostro campione è costituito da 41 soggetti di cui 16 (39%) bipolari. Tale numerosità del campione è superiore a quella di molti degli studi presenti in letteratura su questo argomento[75] [76].

I responders sono 22/41 (53,7%) e i remitters 11/41 (26,8%): si tratta di un valore paragonabile a quello riportato in altri studi sull'efficacia della rTMS a bassa frequenza nel trattamento della depressione farmaco-resistente[68] [76].

Per quanto riguarda i parametri di stimolazione la scelta di utilizzare la stimolazione a bassa frequenza è stata motivata dal minor rischio di crisi epilettiche [112] e dalla migliore tollerabilità [127]. Per quanto riguarda la sede di stimolazione (DLPFC di destra) la scelta si è basata sui risultati positivi degli studi che hanno utilizzato tale protocollo [75] [127], nonché sugli studi di neurofisiologia e neuroimaging funzionale che indicano differenti alterazioni a livello di emisfero destro ed emisfero sinistro [21] [22]. Per quanto riguarda l'intensità di stimolazione, gli studi che utilizzano intensità più elevate come il

Discussione

nostro (110% MT), sembrano associarsi ad una maggior probabilità di risultati positivi [128], anche se gli studi sistematici su questo specifico aspetto sono carenti. Dal punto di vista di clinico abbiamo scelto di utilizzare un protocollo con una durata complessiva di tre settimane anche se nella maggior parte degli studi clinici la durata del trattamento è di 2 settimane. I dati provenienti dagli studi presenti in letteratura indicano che periodi di stimolazione superiori alle due settimane sembrano essere necessari per raggiungere una miglior risposta [127] [51] [75]. Infatti gli studi che riportano una durata del trattamento superiore alle due settimane hanno generalmente dimostrato un continuo miglioramento oltre la terza e la quarta settimana. Il numero di stimoli è nel nostro protocollo relativamente basso (420 stimoli per sessione). Da questo potrebbe dipendere la buona tollerabilità del protocollo di stimolazione. Il risultato di questo e di altri studi analoghi [75] [76] potrebbe suggerire che non è solo il numero di stimoli per sessione a essere rilevante per l'esito, ma anche la durata del trattamento, e che quindi un minor numero di stimoli per sessione con sessioni distribuite in un arco di tempo più lungo possono coniugare efficacia, sicurezza e tollerabilità.

Un dato che può essere ritenuto di notevole interesse è che in questo studio la risposta positiva al trattamento sembra essere indipendente dallo stadio della farmaco-resistenza (vedi pag.77, Tab. 18). Tra i responders sono presenti anche soggetti allo stadio III e allo stadio IV della farmaco-resistenza, indicando quindi che il nostro protocollo è efficace anche su soggetti che hanno sperimentato senza successo

Discussione

molti trattamenti antidepressivi, compresa la TEC. Ciò è in contrasto con quanto riportato nello studio di Horvath et al. Del 2010[129]. In tale studio infatti sembrano avere una maggior probabilità di risposta positiva alla rTMS i soggetti che si collocano ad uno stadio più basso di farmaco-resistenza. Dobbiamo però segnalare che nel suddetto studio i soggetti venivano trattati con stimolazione ad alta frequenza (10 Hz) al 120% della MT a livello di DLPFC di sinistra. Si può quindi ipotizzare che la stimolazione a bassa frequenza si associ ad una maggior possibilità di successo anche nei pazienti gravemente farmaco-resistenti.

Un ulteriore dato da segnalare è che, nel nostro campione, il gruppo dei responders ha un'età media più bassa rispetto ai non-responders ($48,59 \pm 15,81$ vs $60,58 \pm 13,05$). La ridotta efficacia della rTMS nell'età avanzata potrebbe essere dovuta a:

- Parametri di stimolazione. Con l'avanzare dell'età, il campo magnetico incontra più difficoltà nel raggiungere l'area target a causa della presumibile atrofia a livello della corteccia prefrontale (aumento della distanza scalpo-corteccia cerebrale). Saranno quindi necessari ulteriori studi per mettere a punto protocolli di stimolazione più adatti ai pazienti anziani.
- Neuroplasticità. Come già affermato nell'introduzione, la neuroplasticità svolge un ruolo chiave nella risposta ai trattamenti antidepressivi sia farmacologici sia non farmacologici come la rTMS [45] [47]. Nei pazienti anziani è documentata una riduzione della neuroplasticità [130], e ciò

Discussione

potrebbe rendere meno efficace la stimolazione in questi soggetti.

In accordo con quanto osservato in questo lavoro altri studi [64] [65] hanno riportato una minor efficacia della rTMS nell'età avanzata (fra questi ricordiamo un nostro lavoro pubblicato nel 2012) [68]. Si tratta però di un dato ancora controverso: altri studi infatti non hanno evidenziato alcuna correlazione tra età ed efficacia della rTMS [131]. Come spesso accade negli studi sulla rTMS, l'eterogeneità dei risultati potrebbe essere legata alle notevoli differenze tra i protocolli di stimolazione.

Nel corso di questo studio abbiamo osservato 4 casi di switch maniacale con un tasso di switch del 9,8% in corso di trattamento rTMS.

Ogni categoria di farmaco antidepressivo è associata a un rischio di switch maniacale o ipomaniacale, così che l'utilizzo di antidepressivi in monoterapia rimane controverso nei pazienti bipolari [83] [132]. Il tasso di switch varia a seconda del tipo di antidepressivo arrivando fino al 29% [82] [83] [84]. L'episodio maniacale può insorgere anche in corso di trattamento antidepressivo non farmacologico, come la terapia elettroconvulsivante [98] [97], la stimolazione del nervo vagale (VNS) [133] [134], la fototerapia [135], e la deprivazione di sonno terapeutica [136]. L'induzione di episodio maniacale è riportata anche come effetto collaterale negli studi sulla Deep Brain Stimulation (DBS) nel trattamento del Disturbo Ossessivo-Compulsivo [137].

Discussione

Il tasso di switch osservato in questo studio appare quindi inferiore a quello riportato per molti farmaci antidepressivi, ma risulta essere superiore a quanto riportato in letteratura sullo switch in corso di trattamento rTMS.

I quattro casi di switch sono stati presentati singolarmente nella sezione *Materiali e Metodi*, e come gruppo in rapporto ai *non switchers* nella sezione *Risultati*.

Una caratteristica che differenzia gli *switchers* dai *non-switchers* è la presenza di più elevati livelli d'ansia. Tale dato è indicativo non solo della ben nota comorbidità tra disturbo bipolare e disturbo d'ansia [125] ma anche di una possibile sovrapposizione fra sintomatologia ansiosa e sintomatologia maniacale. Gli stati misti attenuati possono infatti presentarsi come episodi depressivi con elevati livelli d'ansia. Maggiori livelli d'ansia negli episodi depressivi sono risultati essere predittivi della presenza di almeno un sintomo maniacale. La tendenza al *worrying*, l'iperattività, l'irrequietezza, l'*iperarousal*, la difficoltà di concentrazione e l'accelerazione del flusso del pensiero sono sintomi che si associano agli stati misti indipendentemente dalla polarità [126]. Tutti i suddetti sintomi sono indagati in modo specifico dalla HAM-A.

Come già anticipato nell'introduzione i casi di switch citati in letteratura sono pochi e provengono per la maggior parte da singoli case-reports. La scarsità dei casi di switch è probabilmente da mettere in relazione con il fatto che solitamente i pazienti bipolari sono esclusi dai trials clinici controllati. Nella review di Xia et al. [99] globalmente

Discussione

il tasso di switch in un campione costituito da pazienti bipolari e unipolari era dello 0,84%. In Tab. 22 sono riassunte le caratteristiche degli studi randomizzati controllati presenti in letteratura che hanno indagato in modo specifico il rischio di switch con il trattamento rTMS; in Tab. 23 sono riassunti i dati provenienti da case report presenti in letteratura sullo switch in corso di rTMS. Come già affermato nell'introduzione, i dati contenuti nella review non mettono in relazione lo switch con specifici parametri di stimolazione.

Autori	Anno	Randomizzazione	Cieco	Disegno	Gruppo	n	Diagnosi	Switch
Szuba et al.	2001	Randomizzato	Doppio	Parallelo	10 Hz rTMS	9	5 DDM/4 DB	0
					90° sham	5	4 DDM/1 DB	0
Janicak et al.	2002	Randomizzato	Doppio	Parallelo	10 Hz rTMS	15	10 DDM/4 DB	0
					ECT	11	7 DDM/4 DB	0
Fitzgerald et al.	2003	Randomizzato	Doppio	Parallelo	10 Hz LDLPFC rTMS	20	19 DDM/1 DB	0
					1 Hz RDLPFC rTMS	20	19 DDM/1 DB	1 DB
					45° sham	20	16 DDM/4 DB	0
Nahas et al.	2003	Randomizzato	Doppio	Parallelo	5 Hz rTMS	11	DB	0
					45° sham	12	DB	0
Su et al.	2005	Randomizzato	Doppio	Parallelo	5 Hz rTMS	10	8 DDM/1 DB-I/1 DB-II	0
					20 Hz rTMS	10	9 DDM/1 DB-II	0
					90° sham	10	8 DDM/1 DB-I/1 DB-II	1 DB
Rossini et al.	2005a	Randomizzato	Doppio	Parallelo	100% MT	18	12 DDM/6 DB	0
					80% MT	18	13 DDM/6 DB	0
					90° sham	16	12 DDM/5 DB	0
Rossini et al.	2005b	Randomizzato	Doppio	Parallelo	Escitalopram+15 Hz rTMS	17	DDM	0
					Escitalopram+sham rTMS	17	DDM	0
					Sertralina+15 Hz rTMS	16	DDM	0
					Sertralina+sham rTMS	16	DDM	0
					Venlafaxina+15 Hz rTMS	17	DDM	0
					Venlafaxina+sham rTMS	16	DDM	0
Fitzgerald et al.	2006b	Randomizzato	Doppio	Parallelo	1 Hz seguito da 10 Hz sham	25	21 EDM/4 DB-I	0
						25	21 EDM/4 DB-I	0
Rosa et al.	2006	Randomizzato	Rater	Parallelo	rTMS	20	DDM	1 DDM
					ECT	16	DDM	0
Fitzgerald et al.	2006c	Randomizzato	Doppio	Parallelo & crossover	1 Hz rPFC rTMS	67	105 DDM/14 DB-I/11 DB-II	1 DB
					2 Hz rPFC rTMS	63		0
Totale n.						520		4

Tab. 22: Riassunto studi randomizzati controllati relativi a rTMS e switch (DDM: Disturbo Depressivo Maggiore; BD: Bdepressione Bipolare; EDM: Episodio Depressivo Maggiore; DB-I: Disturbo Bipolare I; DB-II: Disturbo Bipolare II)

Caso	Autore e anno	sede rTMS	Frequenza rTMS	N impulsi per sessione	Soggetto (età, genere)	Diagnosi	Farmaci utilizzati	Momento dello switch	Gestione dello switch
1	George et al., 1995	LDLPFC	20 Hz	400	NR	DDM	NR	Dopo 9 sedute quotidiane	Riduzione della frequenza delle sessioni da 2 sessioni giornaliere a 1 sessione giornaliera
2	Garcia-Toro, 1999	LDLPFC	20 Hz	1200	44 M	DB	Zuclopentixolo, Carbamazepina, Clonazepam, Biperidone	Elevazione acuta del tono dell'umore già alla prima seduta e simile effetto in seconda giornata	Sospensione della rTMS per 2 settimane e poi trattamento con il medesimo protocollo senza episodi maniacali
3	Dolberg et al., 2001	LDLPFC	10 Hz	1200	46 F	DB	Valproato 800 mg/die, aloperidolo	Fine terza settimana di trattamento.	Aloperidolo e risoluzione dell'episodio maniacale entro 1 mese.
4	Dolberg et al., 2001		10 Hz	1200	54 M	DB II		Dopo 5 sedute	Valproato 800 mg/die, episodio risolto in circa 2 mesi
5	Ella et al., 2002	RDLPFC	1 Hz	1200	79 F	DDM	Tranlcipromina, aloperidolo, lorazepam	3 giorni dopo il termine del trattamento (!0 sessioni in 2 settimane)	Mania grave (YMRS=32) fper 2 giorni poi switch in depressione risolto con valproato e sertralina.
6	Ella et al., 2002			1200	46 M	DB I	Sertralina e quetiapina	7 giorni dopo la fine del trattamento rTMS (15 sessioni in 3 settimane)	Lamotrigina e quetiapina, riduzione della sertralina risoluzione con risperidone e valproato
7	Sakkas et al., 2003	LDLPFC	20 Hz	1600x2 sessioni/die	55 M	DDM	Citalopram 80 mg/die	3 settimane dopo associazione sertralina e rTMS	Riduzione citalopram, Tioridazina 300 mg/die, Zuclopentixolo 40 mg/die. Miglioramento dopo 1 settimana e riduzione Tioridazina.
8	Sakkas et al., 2003		20 Hz	1600x2 sessioni/die	46 M	DB	Fluoxetina 80 mg/die sospesa autonomamente da 2 settimane	Ipomania dopo 2 sessioni/die rTMS per 3 giorni a settimana per 1 mese e poi per 5 giorni/sett. per 2 sett. Poi ipomania.	Con la riduzione a 3 sessioni/sett eutimia.
9	Huang et al., 2004 _a	LDLPFC	5 Hz	1600	43 F	DB	Valproato 500 mg/die+ Venlafaxina 150 mg/die+ Flunitrazepam 6 mg/die	Depressione risolta in 3 giorni ed episodio maniacale franco	Sospensione rTMS e Venlafaxina, valproato 100 mg/die.

Caso	Autore e anno	sede rTMS	Frequenza rTMS	N impulsi per sessione	Soggetto (età, genere)	Diagnosi	Farmaci utilizzati	Momento dello switch	Gestione dello switch
10	Hausmann et al., 2004a	L- & RDLPFC	L 20 Hz R 1 Hz	2000 a 20 Hz e 1200 a 1 Hz	31 F	DB I	Citalopram 40 mg+lorazepam 10 mg.	Al 7° giorno riduzione HAM-D da 23 a 3 e comparsa di sintomi maniacali	Sospensione di rTMS e antidepressivi. Clozapina fino a 100 mg/die
11	Cohen et al., 2004, 2005	RDLPFC	10 Hz		NR	EDM+PTS D	Paroxetina	Dopo 3 sedute	Sospensione rTMS e antidepressivi. Scomparsa sintomi maniacali in 5 giorni
12	Cohen et al., 2004, 2005	RDLPFC	1 Hz		NR		Nessun antidepressivo		

Tab. 23: Caratteristiche case reports di switch in corso di rTMS

CONCLUSIONI

I risultati dello studio che ci paiono meritevoli di essere sottolineati sono:

- La Stimolazione Magnetica Transcranica a bassa frequenza (1Hz) a livello della DLPFC di destra si è dimostrata una metodica sicura.
- La rTMS a destra a bassa frequenza è risultata essere efficace sulla sintomatologia depressiva in un campione costituito da soggetti bipolari e unipolari.
- L'efficacia sulla sintomatologia depressiva si osserva anche in pazienti ad un elevato stadio di farmaco-resistenza (III e IV).
- La rTMS a destra a bassa frequenza è risultata essere efficace nel ridurre la sintomatologia ansiosa.
- La Stimolazione Magnetica Transcranica risulta essere meno efficace nei soggetti anziani.
- Come tutti i trattamenti antidepressivi efficaci anche la rTMS a destra a bassa frequenza si associa ad un certo rischio di switch ipomaniacale/maniacale. Nel corso dello studio lo switch si è verificato nel 9,8% del campione.
- I soggetti che hanno sviluppato lo switch maniacale presentavano a inizio trattamento elevati livelli d'ansia.

Molte domande che sono sorte nel corso di questa ricerca attendono ancora una risposta. È nostra convinzione che a parte di queste si potrà rispondere grazie alla raccolta, attualmente in corso, di dati su un campione più ampio.

References

- [1]Barker, A. T.; Freeston, I. L.; Jalinous, R. & Jarratt, J. A. (1987). *Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation.*, Neurosurgery 20 : 100-109.
- [2]Marg, E. & Rudiak, D. (1994). *Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation.*, Optom Vis Sci 71 : 301-311.
- [3]Amassian, V. E.; Cracco, R. Q.; Maccabee, P. J.; Cracco, J. B.; Rudell, A. & Eberle, L. (1989). *Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex.*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 74 : 458-462.
- [4]Rothwell, J. C.; Thompson, P. D.; Day, B. L.; Boyd, S. & Marsden, C. D. (1991). *Stimulation of the human motor cortex through the scalp.*, Exp Physiol 76 : 159-200.
- [5]Rossini, P. M.; Barker, A. T.; Berardelli, A.; Caramia, M. D.; Caruso, G.; Cracco, R. Q.; Dimitrijevi?, M. R.; Hallett, M.; Katayama, Y. & Lücking, C. H. (1994). *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee.*, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91 : 79-92.
- [6]Hess, C. W.; Mills, K. R. & Murray, N. M. (1986). *Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee.*, Neurosci Lett 71 : 235-240.
- [7]Hess, C. W.; Mills, K. R.; Murray, N. M. & Schrieffer, T. N. (1987). *Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis.*, Ann Neurol 22 : 744-752.
- [8]Janssen, B. A.; Theiler, R.; Grob, D. & Dvorak, J. (1995). *The role of motor evoked potentials in psychogenic paralysis.*, Spine (Phila Pa 1976) 20 : 608-611.
- [9]Haug, B. A. & Kukowski, B. (1994). *Latency and duration of the muscle silent period following transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia, and other upper motoneuron lesions.*, Neurology 44 : 936-940.
- [10]Escudero, J. V.; Sancho, J.; Bautista, D.; Escudero, M. & López-Trigo, J. (1998). *Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke.*, Stroke 29 : 1854-1859.
- [11]Shimizu, T.; Hino, T.; Komori, T. & Hirai, S. (2000). *Loss of the muscle silent period evoked by transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with cervical cord lesions.*, Neurosci Lett 286 : 199-202.
- [12]Pascual-Leone, A.; Gates, J. R. & Dhuna, A. (1991). *Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation.*, Neurology 41 : 697-702.

References

- [13]Pascual-Leone, A.; Valls-Solé, J.; Wassermann, E. M. & Hallett, M. (1994). *Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex.*, Brain 117 (Pt 4) : 847-858.
- [14]Chen, R.; Classen, J.; Gerloff, C.; Celnik, P.; Wassermann, E. M.; Hallett, M. & Cohen, L. G. (1997). *Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation.*, Neurology 48 : 1398-1403.
- [15]George, M. S.; Wassermann, E. M.; Williams, W. A.; Callahan, A.; Ketter, T. A.; Basser, P.; Hallett, M. & Post, R. M. (1995). *Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression.*, Neuroreport 6 : 1853-1856.
- [16]Pascual-Leone, A.; Rubio, B.; Pallardó, F. & Catalá, M. D. (1996). *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression.*, Lancet 348 : 233-237.
- [17]Kimbrell, T. A.; Little, J. T.; Dunn, R. T.; Frye, M. A.; Greenberg, B. D.; Wassermann, E. M.; Repella, J. D.; Danielson, A. L.; Willis, M. W.; Benson, B. E.; Speer, A. M.; Osuch, E.; George, M. S. & Post, R. M. (1999). *Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism.*, Biol Psychiatry 46 : 1603-1613.
- [18]Bohning, D. E.; Shastri, A.; McConnell, K. A.; Nahas, Z.; Lorberbaum, J. P.; Roberts, D. R.; Teneback, C.; Vincent, D. J. & George, M. S. (1999). *A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex.*, Biol Psychiatry 45 : 385-394.
- [19]Baxter, L. R.; Schwartz, J. M.; Phelps, M. E.; Mazziotta, J. C.; Guze, B. H.; Selin, C. E.; Gerner, R. H. & Sumida, R. M. (1989). *Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression.*, Arch Gen Psychiatry 46 : 243-250.
- [20]Bench, C. J.; Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1995). *Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression.*, Psychol Med 25 : 247-261.
- [21]Drevets, W. C.; Videen, T. O.; Price, J. L.; Preskorn, S. H.; Carmichael, S. T. & Raichle, M. E. (1992). *A functional anatomical study of unipolar depression.*, J Neurosci 12 : 3628-3641.
- [22]Goyer, P. F.; Schulz, P. M.; Semple, W. E.; Gross, M.; Nordahl, T. E.; King, A. C.; Wehr, T. A. & Cohen, R. M. (1992). *Cerebral glucose metabolism in patients with summer seasonal affective disorder.*, Neuropsychopharmacology 7 : 233-240.
- [23]Wassermann, E. M. & Lisanby, S. H. (2001). *Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review.*, Clin Neurophysiol 112 : 1367-1377.
- [24]George, M. S.; Padberg, F.; Schlaepfer, T. E.; O'Reardon, J. P.; Fitzgerald, P. B.; Nahas, Z. H. & Marcolin, M. A. (2009). *Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder).*, Brain Stimul 2 : 14-21.

References

- [25]Kleinjung, T.; Vielsmeier, V.; Landgrebe, M.; Hajak, G. & Langguth, B. (2008). *Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients.*, Int Tinnitus J 14 : 112-118.
- [26]Pridmore, S.; Oberoi, G.; Marcolin, M. & George, M. (2005). *Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status.*, Australas Psychiatry 13 : 258-265.
- [27]Machado, S.; Bittencourt, J.; Minc, D.; Portella, C. E.; Velasques, B.; Cunha, M.; Budde, H.; Basile, L. F.; Chadi, G.; Cagy, M.; Piedade, R. & Riberio, P. (2008). *Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation.*, Funct Neurol 23 : 113-122.
- [28]Zyss, T.; Górka, Z.; Kowalska, M. & Vetulani, J. (1996). *[Behavioral and biochemical effects of magnetic brain stimulation and electroshock in rats].*, Psychiatr Pol 30 : 593-610.
- [29]Porsolt, R. D.; Bertin, A. & Jalfre, M. (1977). *Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants.*, Arch Int Pharmacodyn Ther 229 : 327-336.
- [30]Halbreich, U. & Lumley, L. A. (1993). *The multiple interactional biological processes that might lead to depression and gender differences in its appearance.*, J Affect Disord 29 : 159-173.
- [31]Ben-Shachar, D.; Belmaker, R. H.; Grisaru, N. & Klein, E. (1997). *Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines.*, J Neural Transm 104 : 191-197.
- [32]Ebert, M. H.; Baldessarini, R. J.; Lipinski, J. F. & Berv, K. (1973). *Effects of electroconvulsive seizures on amine metabolism in the rat brain.*, Arch Gen Psychiatry 29 : 397-401.
- [33]Nimgaonkar, V. L.; Heal, D. J.; Davies, C. L. & Green, A. R. (1986). *Studies on rat brain catecholamine synthesis and beta-adrenoceptor number following administration of electroconvulsive shock, desipramine and clenbuterol.*, J Neural Transm 65 : 245-259.
- [34]Keck, M. E.; Sillaber, I.; Ebner, K.; Welt, T.; Toschi, N.; Kaehler, S. T.; Singewald, N.; Philippu, A.; Elbel, G. K.; Wotjak, C. T.; Holsboer, F.; Landgraf, R. & Engelmann, M. (2000). *Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain.*, Eur J Neurosci 12 : 3713-3720.
- [35]Sesack, S. R. & Pickel, V. M. (1992). *Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area.*, J Comp Neurol 320 : 145-160.
- [36]Löffler, S.; Gasca, F.; Richter, L.; Leipscher, U.; Trillenber, P. & Moser, A. (2012). *The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on monoamine outflow in the nucleus accumbens shell in freely moving rats.*, Neuropharmacology 63 : 898-904.
- [37]Morgane, P. J.; Galler, J. R. & Mokler, D. J. (2005). *A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain.*, Prog Neurobiol 75 : 143-160.

References

- [38]Shirayama, Y. & Chaki, S. (2006). *Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents.*, Curr Neuropsychopharmacol 4 : 277-291.
- [39]Altar, C. A. (1999). *Neurotrophins and depression.*, Trends Pharmacol Sci 20 : 59-61.
- [40]Duman, R. S.; Heninger, G. R. & Nestler, E. J. (1997). *A molecular and cellular theory of depression.*, Arch Gen Psychiatry 54 : 597-606.
- [41]Nibuya, M.; Morinobu, S. & Duman, R. S. (1995). *Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments.*, J Neurosci 15 : 7539-7547.
- [42]Siuciak, J. A.; Lewis, D. R.; Wiegand, S. J. & Lindsay, R. M. (1997). *Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).*, Pharmacol Biochem Behav 56 : 131-137.
- [43]Murakami, S.; Imbe, H.; Morikawa, Y.; Kubo, C. & Senba, E. (2005). *Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly.*, Neurosci Res 53 : 129-139.
- [44]West, A. E. (2008). *Biological functions of activity-dependent transcription revealed.*, Neuron 60 : 523-525.
- [45]Müller, M. B.; Toschi, N.; Kresse, A. E.; Post, A. & Keck, M. E. (2000). *Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain.*, Neuropsychopharmacology 23 : 205-215.
- [46]fang Feng, S.; yao Shi, T.; Fan-Yang; ning Wang, W.; chun Chen, Y. & rong Tan, Q. (2012). *Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression.*, Behav Brain Res 232 : 245-251.
- [47]Furtado, C. P.; Hoy, K. E.; Maller, J. J.; Savage, G.; Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. (2012). *An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: A prospective rTMS study.*, Brain Stimul .
- [48]Kokaia, Z.; Zhao, Q.; Kokaia, M.; Elmér, E.; Metsis, M.; Smith, M. L.; Siesjö, B. K. & Lindvall, O. (1995). *Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage.*, Exp Neurol 136 : 73-88.
- [49]Post, A.; Müller, M. B.; Engelmann, M. & Keck, M. E. (1999). *Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo.*, Eur J Neurosci 11 : 3247-3254.
- [50]Marangell, L. B.; Martinez, M.; Jurdi, R. A. & Zboyan, H. (2007). *Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities.*, Acta Psychiatr Scand 116 : 174-181.
- [51]O'Reardon, J. P.; Solvason, H. B.; Janicak, P. G.; Sampson, S.; Isenberg, K. E.; Nahas, Z.; McDonald, W. M.; Avery, D.; Fitzgerald, P. B.; Loo, C.; Demitrack, M. A.; George, M. S. & Sackeim, H. A. (2007). *Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a*

References

- multisite randomized controlled trial.*, Biol Psychiatry 62 : 1208-1216.
- [52]Berlim, M. T.; den Eynde, F. V. & Daskalakis, Z. J. (2012). *Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials.*, Neuropsychopharmacology .
- [53]Schutter, D. J. L. G. (2009). *Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis.*, Psychol Med 39 : 65-75.
- [54]Lam, R. W.; Chan, P.; Wilkins-Ho, M. & Yatham, L. N. (2008). *Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis.*, Can J Psychiatry 53 : 621-631.
- [55]Burt, T.; Lisanby, S. H. & Sackeim, H. A. (2002). *Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis.*, Int J Neuropsychopharmacol 5 : 73-103.
- [56]Holtzheimer, P. E.; Russo, J. & Avery, D. H. (2001). *A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression.*, Psychopharmacol Bull 35 : 149-169.
- [57]Carpenter, L. L.; Janicak, P. G.; Aaronson, S. T.; Boyadjis, T.; Brock, D. G.; Cook, I. A.; Dunner, D. L.; Lanocha, K.; Solvason, H. B. & Demitrack, M. A. (2012). *Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice.*, Depress Anxiety 29 : 587-596.
- [58]Angst, J. (1978). *The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness.*, Arch Psychiatr Nervenkr 226 : 65-73.
- [59]Angst, J. (2007). *The bipolar spectrum.*, Br J Psychiatry 190 : 189-191.
- [60]Stern, W. M.; Tormos, J. M.; Press, D. Z.; Pearlman, C. & Pascual-Leone, A. (2007). *Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.*, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 19 : 179-186.
- [61]Pallanti, S.; Bernardi, S.; Rollo, A. D.; Antonini, S. & Quercioli, L. (2010). *Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression?*, Neuroscience 167 : 323-328.
- [62]Fitzgerald, P. B.; Sriharan, A.; Daskalakis, Z. J.; de Castella, A. R.; Kulkarni, J. & Egan, G. (2007). *A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression.*, J Clin Psychopharmacol 27 : 488-492.
- [63]Fitzgerald, P. B.; Brown, T. L.; Marston, N. A. U.; Daskalakis, Z. J.; Castella, A. D. & Kulkarni, J. (2003). *Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial.*, Arch Gen Psychiatry 60 : 1002-1008.
- [64]Figiel, G. S.; Epstein, C.; McDonald, W. M.; Amazon-Leece, J.; Figiel, L.;

References

- Saldivia, A. & Glover, S. (1998). *The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients.*, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 10 : 20-25.
- [65]Padberg, F.; Zwanzger, P.; Thoma, H.; Kathmann, N.; Haag, C.; Greenberg, B. D.; Hampel, H. & Möller, H. J. (1999). *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS.*, Psychiatry Res 88 : 163-171.
- [66]Manes, F.; Jorge, R.; Morcuende, M.; Yamada, T.; Paradiso, S. & Robinson, R. G. (2001). *A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly.*, Int Psychogeriatr 13 : 225-231.
- [67]Mosimann, U. P.; Schmitt, W.; Greenberg, B. D.; Kosel, M.; Müri, R. M.; Berkhoff, M.; Hess, C. W.; Fisch, H. U. & Schlaepfer, T. E. (2004). *Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients.*, Psychiatry Res 126 : 123-133.
- [68]Pallanti, S.; Cantisani, A.; Grassi, G.; Antonini, S.; Cecchelli, C.; Burian, J.; Cauli, G. & Quercioli, L. (2012). *rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review.*, CNS Spectr 17 : 24-30.
- [69]Thase, M. E. & Rush, A. J. (1997). *When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders.*, J Clin Psychiatry 58 Suppl 13 : 23-29.
- [70]HAMILTON, M. (1960). *A rating scale for depression.*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 23 : 56-62.
- [71]Judd, L. L.; Akiskal, H. S.; Schettler, P. J.; Coryell, W.; Endicott, J.; Maser, J. D.; Solomon, D. A.; Leon, A. C. & Keller, M. B. (2003). *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder.*, Arch Gen Psychiatry 60 : 261-269.
- [72]Licht, R. W.; Gijsman, H.; Nolen, W. A. & Angst, J. (2008). *Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration.*, Acta Psychiatr Scand 118 : 337-346.
- [73]Dolberg, O. T.; Dannon, P. N.; Schreiber, S. & Grunhaus, L. (2002). *Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study.*, Bipolar Disord 4 Suppl 1 : 94-95.
- [74]Nahas, Z.; Kozel, F. A.; Li, X.; Anderson, B. & George, M. S. (2003). *Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy.*, Bipolar Disord 5 : 40-47.
- [75]Tamas, R. L.; Menkes, D. & El-Mallakh, R. S. (2007). *Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients.*, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 19 : 198-199.
- [76]Dell'osso, B. & Altamura, A. C. (2009). *Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy.*, World J Biol

References

- Psychiatry 10 : 673-676.
- [77]Benazzi, F. (2007). *Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression.*, Lancet 369 : 935-945.
- [78]Post, R. M.; Leverich, G. S.; Nolen, W. A.; Kupka, R. W.; Altshuler, L. L.; Frye, M. A.; Suppes, T.; McElroy, S.; Keck, P.; Grunze, H.; Walden, J. & Network, S. F. B. (2003). *A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network.*, Bipolar Disord 5 : 396-406.
- [79]Goldberg, J. F.; Perlis, R. H.; Ghaemi, S. N.; Calabrese, J. R.; Bowden, C. L.; Wisniewski, S.; Miklowitz, D. J.; Sachs, G. S. & Thase, M. E. (2007). *Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD.*, Am J Psychiatry 164 : 1348-1355.
- [80]Freeman, T. W.; Clothier, J. L.; Pazzaglia, P.; Lessem, M. D. & Swann, A. C. (1992). *A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania.*, Am J Psychiatry 149 : 108-111.
- [81]Tohen, M.; Sanger, T. M.; McElroy, S. L.; Tollefson, G. D.; Chengappa, K. N.; Daniel, D. G.; Petty, F.; Centorrino, F.; Wang, R.; Grundy, S. L.; Greaney, M. G.; Jacobs, T. G.; David, S. R. & Toma, V. (1999). *Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group.*, Am J Psychiatry 156 : 702-709.
- [82]Bottlender, R.; Rudolf, D.; Strauss, A. & Möller, H. J. (1998). *Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar-I depression.*, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 248 : 296-300.
- [83]Calabrese, J. R.; Bowden, C. L.; Sachs, G. S.; Ascher, J. A.; Monaghan, E. & Rudd, G. D. (1999). *A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group.*, J Clin Psychiatry 60 : 79-88.
- [84]Muzina, D. J. & Calabrese, J. R. (2003). *Recent placebo-controlled acute trials in bipolar depression: focus on methodology.*, Int J Neuropsychopharmacol 6 : 285-291.
- [85]Tohen, M.; Frank, E.; Bowden, C. L.; Colom, F.; Ghaemi, S. N.; Yatham, L. N.; Malhi, G. S.; Calabrese, J. R.; Nolen, W. A.; Vieta, E.; Kapczinski, F.; Goodwin, G. M.; Suppes, T.; Sachs, G. S.; Chengappa, K. R.; Grunze, H.; Mitchell, P. B.; Kanba, S. & Berk, M. (2009). *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders.*, Bipolar Disord 11 : 453-473.
- [86]Gijsman, H. J.; Geddes, J. R.; Rendell, J. M.; Nolen, W. A. & Goodwin, G. M. (2004). *Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials.*, Am J Psychiatry 161 : 1537-1547.
- [87]Sachs, G. S.; Nierenberg, A. A.; Calabrese, J. R.; Marangell, L. B.; Wisniewski, S. R.; Gyulai, L.; Friedman, E. S.; Bowden, C. L.; Fossey, M. D.; Ostacher, M. J.; Ketter, T. A.; Patel, J.; Hauser, P.; Rapport, D.; Martinez, J. M.; Allen, M. H.; Miklowitz, D. J.; Otto, M. W.; Dennehy, E. B. & Thase, M. E.

References

- (2007). *Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression.*, N Engl J Med 356 : 1711-1722.
- [88]Li, C.-T.; Bai, Y.-M.; Huang, Y.-L.; Chen, Y.-S.; Chen, T.-J.; Cheng, J.-Y. & Su, T.-P. (2012). *Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study.*, Br J Psychiatry 200 : 45-51.
- [89]Akiskal, H. S.; Walker, P.; Puzantian, V. R.; King, D.; Rosenthal, T. L. & Dranon, M. (1983). *Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors.*, J Affect Disord 5 : 115-128.
- [90]Post, R. M.; Altshuler, L. L.; Leverich, G. S.; Frye, M. A.; Nolen, W. A.; Kupka, R. W.; Suppes, T.; McElroy, S.; Keck, P. E.; Denicoff, K. D.; Grunze, H.; Walden, J.; Kitchen, C. M. R. & Mintz, J. (2006). *Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline.*, Br J Psychiatry 189 : 124-131.
- [91]Petrides, G.; Fink, M.; Husain, M. M.; Knapp, R. G.; Rush, A. J.; Mueller, M.; Rummans, T. A.; O'Connor, K. M.; Rasmussen, K. G.; Bernstein, H. J.; Biggs, M.; Bailine, S. H. & Kellner, C. H. (2001). *ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE.*, J ECT 17 : 244-253.
- [92]FINK, M. & KAHN, R. L. (1961). *Behavioral patterns in convulsive therapy.*, Arch Gen Psychiatry 5 : 30-36.
- [93]Agarkar, S.; Hurt, S.; Lisanby, S. & Young, R. C. (2012). *ECT use in unipolar and bipolar depression.*, J ECT 28 : e39-e40.
- [94]Medda, P.; Perugi, G.; Zanello, S.; Ciuffa, M. & Cassano, G. B. (2009). *Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression.*, J Affect Disord 118 : 55-59.
- [95]Sienaert, P.; Vansteelandt, K.; Demyttenaere, K. & Peuskens, J. (2009). *Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response.*, Bipolar Disord 11 : 418-424.
- [96]Bailine, S.; Fink, M.; Knapp, R.; Petrides, G.; Husain, M. M.; Rasmussen, K.; Sampson, S.; Mueller, M.; McClintock, S. M.; Tobias, K. G. & Kellner, C. H. (2010). *Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression.*, Acta Psychiatr Scand 121 : 431-436.
- [97]Lewis, D. A. & Nasrallah, H. A. (1986). *Mania associated with electroconvulsive therapy.*, J Clin Psychiatry 47 : 366-367.
- [98]Devanand, D. P.; Sackeim, H. A.; Decina, P. & Prudic, J. (1988). *The development of mania and organic euphoria during ECT.*, J Clin Psychiatry 49 : 69-71.
- [99]Xia, G.; Gajwani, P.; Muzina, D. J.; Kemp, D. E.; Gao, K.; Ganocy, S. J. & Calabrese, J. R. (2008). *Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation.*, Int J Neuropsychopharmacol 11 : 119-130.
- [100]Rosa, M. A.; Gattaz, W. F.; Pascual-Leone, A.; Fregni, F.; Rosa, M. O.; Rumi, D. O.; Myczkowski, M.; Silva, M. F.; Mansur, C.; Rigonatti, S. P.; Teixeira,

References

- M. J. & Marcolin, M. A. (2006). *Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study.*, Int J Neuropsychopharmacol 9 : 667-676.
- [101]Rossini, D.; Magri, L.; Lucca, A.; Giordani, S.; Smeraldi, E. & Zanardi, R. (2005). *Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial.*, J Clin Psychiatry 66 : 1569-1575.
- [102]Su, T.-P.; Huang, C.-C. & Wei, I.-H. (2005). *Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients.*, J Clin Psychiatry 66 : 930-937.
- [103]Fitzgerald, P. B.; Huntsman, S.; Gunewardene, R.; Kulkarni, J. & Daskalakis, Z. J. (2006). *A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression.*, Int J Neuropsychopharmacol 9 : 655-666.
- [104]Nemeroff, C. B.; Evans, D. L.; Gyulai, L.; Sachs, G. S.; Bowden, C. L.; Gergel, I. P.; Oakes, R. & Pitts, C. D. (2001). *Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression.*, Am J Psychiatry 158 : 906-912.
- [105]Dolberg, O. T.; Schreiber, S. & Grunhaus, L. (2001). *Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases.*, Biol Psychiatry 49 : 468-470.
- [106]Ella, R.; Zwanzger, P.; Stampfer, R.; Preuss, U. W.; Müller-Siecheneder, F.; Möller, H.-J. & Padberg, F. (2002). *Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex.*, J Clin Psychiatry 63 : 249.
- [107]Huang, C.-C.; Su, T.-P. & Shan, I.-K. (2004). *A case report of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced mania.*, Bipolar Disord 6 : 444-445.
- [108]Sakkas, P.; Mihalopoulou, P.; Mourtzouhou, P.; Psarros, C.; Masdrakis, V.; Politis, A. & Christodoulou, G. N. (2003). *Induction of mania by rTMS: report of two cases.*, Eur Psychiatry 18 : 196-198.
- [109]Garcia-Toro, M. (1999). *Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression.*, Br J Psychiatry 175 : 491.
- [110]Hausmann, A.; Kramer-Reinstadler, K.; Lechner-Schoner, T.; Walpoth, M.; Rupp, C. I.; Hinterhuber, H. & Conca, A. (2004). *Can bilateral prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induce mania? A case report.*, J Clin Psychiatry 65 : 1575-1576.
- [111]Cohen, H.; Kaplan, Z.; Kotler, M.; Kouperman, I.; Moisa, R. & Grisaru, N. (2004). *Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study.*, Am J Psychiatry 161 : 515-524.
- [112]Wassermann, E. M. (1998). *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-*

References

- 7, 1996., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 1-16.
- [113]Rossi, S.; Hallett, M.; Rossini, P. M.; Pascual-Leone, A. & of TMS Consensus Group, S. (2009). *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.*, *Clin Neurophysiol* 120 : 2008-2039.
- [114]First M, Spitzer R, G. M. W. J., 1996. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, .
- [115]HAMILTON, M. (1959). *The assessment of anxiety states by rating.*, *Br J Med Psychol* 32 : 50-55.
- [116]Young, R. C.; Biggs, J. T.; Ziegler, V. E. & Meyer, D. A. (1978). *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.*, *Br J Psychiatry* 133 : 429-435.
- [117]AmericanPsychiatricAssociation, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition Text Revised (DSM IV TR)*. Washington DC: American Psychiatric Press, .
- [118]Angst, J. & Cassano, G. (2005). *The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder.*, *Bipolar Disord* 7 Suppl 4 : 4-12.
- [119]Ghaemi, S. N.; Rosenquist, K. J.; Ko, J. Y.; Baldassano, C. F.; Kontos, N. J. & Baldessarini, R. J. (2004). *Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression.*, *Am J Psychiatry* 161 : 163-165.
- [120]Bottlender, R.; Rudolf, D.; Strauss, A. & Möller, H. J. (2001). *Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients.*, *J Affect Disord* 63 : 79-83.
- [121]Cipriani, A.; Pretty, H.; Hawton, K. & Geddes, J. R. (2005). *Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials.*, *Am J Psychiatry* 162 : 1805-1819.
- [122]Chang, K.; Nayar, D.; Howe, M. & Rana, M. (2009). *Atomoxetine as an adjunct therapy in the treatment of co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar I or II disorder.*, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19 : 547-551.
- [123]Mosholder, A. D.; Gelperin, K.; Hammad, T. A.; Phelan, K. & Johann-Liang, R. (2009). *Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children.*, *Pediatrics* 123 : 611-616.
- [124]Lydall, G. J.; Bass, N. J.; McQuillin, A.; Lawrence, J.; Anjorin, A.; Kandaswamy, R.; Pereira, A.; Guerrini, I.; Curtis, D.; Vine, A. E.; Sklar, P.; Purcell, S. M. & Gurling, H. M. D. (2011). *Confirmation of prior evidence of genetic susceptibility to alcoholism in a genome-wide association study of comorbid alcoholism and bipolar disorder.*, *Psychiatr Genet* 21 : 294-306.
- [125]Grant, B. F.; Stinson, F. S.; Hasin, D. S.; Dawson, D. A.; Chou, S. P.; Ruan, W. J. & Huang, B. (2005). *Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I*

References

- disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.*, J Clin Psychiatry 66 : 1205-1215.
- [126]Swann, A. C.; Steinberg, J. L.; Lijffijt, M. & Moeller, G. F. (2009). *Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features.*, World Psychiatry 8 : 166-172.
- [127]Loo, C. K.; Sachdev, P. S.; Haindl, W.; Wen, W.; Mitchell, P. B.; Croker, V. M. & Malhi, G. S. (2003). *High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients.*, Psychol Med 33 : 997-1006.
- [128]Gershon, A. A.; Dannon, P. N. & Grunhaus, L. (2003). *Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression.*, Am J Psychiatry 160 : 835-845.
- [129]Horvath, J. C.; Mathews, J.; Demitrack, M. A. & Pascual-Leone, A. (2010). *The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression.*, J Vis Exp .
- [130]Shankar, S. K. (2010). *Biology of aging brain.*, Indian J Pathol Microbiol 53 : 595-604.
- [131]Lisanby, S. H.; Husain, M. M.; Rosenquist, P. B.; Maixner, D.; Gutierrez, R.; Krystal, A.; Gilmer, W.; Marangell, L. B.; Aaronson, S.; Daskalakis, Z. J.; Canterbury, R.; Richelson, E.; Sackeim, H. A. & George, M. S. (2009). *Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial.*, Neuropsychopharmacology 34 : 522-534.
- [132]Montgomery, S. A.; Schatzberg, A. F.; Guelfi, J. D.; Kasper, S.; Nemeroff, C.; Swann, A. & Zajecka, J. (2000). *Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder.*, J Affect Disord 59 Suppl 1 : S39-S56.
- [133]Rush, A. J.; Marangell, L. B.; Sackeim, H. A.; George, M. S.; Brannan, S. K.; Davis, S. M.; Howland, R.; Kling, M. A.; Rittberg, B. R.; Burke, W. J.; Rapaport, M. H.; Zajecka, J.; Nierenberg, A. A.; Husain, M. M.; Ginsberg, D. & Cooke, R. G. (2005). *Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial.*, Biol Psychiatry 58 : 347-354.
- [134]Sackeim, H. A.; Rush, A. J.; George, M. S.; Marangell, L. B.; Husain, M. M.; Nahas, Z.; Johnson, C. R.; Seidman, S.; Giller, C.; Haines, S.; Simpson, R. K. & Goodman, R. R. (2001). *Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome.*, Neuropsychopharmacology 25 : 713-728.
- [135]Labbate, L. A.; Lafer, B.; Thibault, A. & Sachs, G. S. (1994). *Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder.*, J Clin Psychiatry 55 : 189-191.
- [136]Colombo, C.; Benedetti, F.; Barbini, B.; Campori, E. & Smeraldi, E. (1999). *Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression.*, Psychiatry Res 86 : 267-270.
- [137]Greenberg, B. D.; Malone, D. A.; Friehs, G. M.; Rezai, A. R.; Kubu, C. S.;

References

Malloy, P. F.; Salloway, S. P.; Okun, M. S.; Goodman, W. K. & Rasmussen, S. A. (2006). *Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder.*, Neuropsychopharmacology 31 : 2384-2393.